

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

No 651

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Carlos Francisco MALBRÁN

Né le 1^{er} avril 1911, à Buenos-Aires (République Argentine)

LES ÉRUPTIONS CONSÉCUTIVES
A L'EMPLOI
DES VACCINS MÉDICAMENTEUX

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1938

153



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Carlos Francisco MALBRÁN

Né le 1^{er} avril 1911, à Buenos-Aires (République Argentine)

LES ÉRUPTIONS CONSÉCUTIVES
A L'EMPLOI
DES VACCINS MÉDICAMENTEUX

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX.... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMORIA VENERADA

DE MI PADRE Y DE MI HERMANO EMILIO ERNESTO

A MI MADRE Y A MIS HERMANOS

Que encuentren aqui un pequeño testimonio del tierno cariño que les profeso y el mas profundo agradecimiento por los sacrificios que ellos se han impuesto por mi !

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Hommage de profonde admiration et de
respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLÉMENT SIMON

Médecin de la Maison Saint-Lazare

*Qui nous a inspiré cette thèse et qui nous
a consacré si généreusement son temps.*

*Témoignage sincère de notre profonde
reconnaissance et de notre grande admira-
tion.*

A TOUS MES PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI
MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE
MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION
MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ECALLE
MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

LES ÉRUPTIONS CONSÉCUTIVES A L'EMPLOI DES VACCINS MÉDICAMENTEUX

AVANT-PROPOS

C'est à propos d'une belle observation rapportée par notre maître et inspirateur de ce travail, M. Clément Simon, médecin de l'Hôpital vénéréologique Saint-Lazare, que nous avons entrepris l'étude des éruptions consécutives aux vaccinations curatives.

Depuis toujours on s'est efforcé en Médecine et en particulier en Dermatologie, de « comprendre » les manifestations anormales de l'organisme. C'est sans doute une qualité que d'avoir cet esprit de curiosité dans le domaine médical, mais on se heurte à de grandes difficultés et souvent, devant les écueils qui se présentent à chaque « pourquoi » à résoudre, on est tenté de ne plus s'aventurer dans une route nouvelle et de revenir aux chemins déjà parcourus, qui sans nous satisfaire complètement, arrivent à montrer d'une façon plus ou moins attrayante les phénomènes que notre organisme présente souvent. Nous nous sommes souvent trouvé devant une impasse pour démontrer certains faits, mais sans nous décourager nous avons continué notre travail qui, croyons-nous, est un résumé des opinions courantes de pathogénie, en cette branche si intéressante de la Médecine, qui est devenue depuis quelques années la Dermatologie.

La peau a été, pendant longtemps, considérée comme un témoin des réactions internes, ou comme « miroir » des phénomènes qui se passent dans l'organisme. Actuellement, on sait qu'elle a une personnalité propre et une individualité toute spéciale vis-à-vis des attaques venues de l'extérieur ou de l'intérieur. Nous allons essayer, par cette étude, de démontrer la part prépondérante qu'elle prend à d'innombrables phénomènes biologiques.

Nous voulons seulement apporter un « petit grain de sable » à la belle construction toute nouvelle qui est en train de se faire sur l'étiopathogénie des éruptions cutanées à la suite des vaccinations curatives.

On nous dira que les éruptions cutanées, d'une certaine importance à la suite de la vaccinothérapie, sont des choses très rares, et que leur étude n'a aucune utilité d'ordre pratique ; mais elles présentent une importance majeure dans l'étude des réactions de la peau, parfois si paradoxales, consécutives à cette thérapeutique. En plus, elles existent et peuvent présenter chez certains individus, que nous essayerons d'identifier, des réactions telles qu'elles arrivent à effrayer et le malade et l'entourage.

Pour mieux situer notre exposé et pour s'entendre sur certains vocables, employés très souvent en Médecine avec des significations différentes, nous avons cru utile de commencer par une étude très résumée de ces mots, en ne faisant mention que de l'interprétation que nous avons cru la meilleure et qui sera celle qu'on utilisera tout le long du travail.

Une fois notre point de vue expliqué, nous exposerons les faits cliniques de l'observation présentée par notre maître M. Clément Simon et ses collaborateurs, à la Société de Dermatologie de Paris : « Erythème noueux, géant, fébrile, après injection de Propidon ». Nous avons trouvé dans la littérature médicale quelques observations semblables, et nous avons cru intéressant de les mettre à la

suite pour appuyer certains faits et en faire ressortir d'autres.

Dans un autre chapitre, nous faisons l'étude des diverses hypothèses pathogéniques émises sur le sujet, en essayant, pour faciliter notre tâche, de les classer. Nous passerons en revue ces pathogénies à propos de l'observation de M. Cl. Simon, pour expliquer l'érythème nouveau que la malade avait présenté.

A la fin du travail nous avons placé la bibliographie, que nous croyons assez complète, par ordre alphabétique. Elle se compose des divers ouvrages, articles ou commentaires, publiés pendant ces quinze dernières années. Nous y avons puisé des nombreuses idées qui nous ont aidé efficacement à atteindre le but fixé.

CHAPITRE PREMIER

Définitions préalables.

DIFFÉRENTES CONCEPTIONS DU MOT VACCIN.

Le mot *vaccin*, pratiquement introduit dans la langue médicale par Pasteur, désigne à l'heure actuelle un produit complètement différent de celui qu'il désignait autrefois. Il servait tout d'abord à désigner le produit provenant de pustules de « cow-pox », qui transmettant chez l'homme une maladie bénigne, « la vaccine », prémunit l'organisme contre la variole. De là on a étendue sa signification pour désigner toutes les substances composées de germes vivants ou atténués capables de provoquer une « petite maladie » chez l'individu injecté, laquelle devait le protéger contre une maladie naturelle grave du même nom, qui pouvait parfois être mortelle.

Par contre, à l'heure actuelle, par « vaccin » on comprend surtout les produits qui représentent une suspension de corps microbiens tués, dans un excipient variable. Et c'est ainsi qu'on désigne, non seulement l'ancien vaccin jennérien destiné à prémunir contre la variole, mais aussi tous les autres produits fabriqués avec des microbes ou avec des produits tirés des cultures. On distingue plusieurs variétés de vaccins microbiens :

- les *vaccins* proprement dits, qui sont constitués par des corps microbiens tués par divers procédés, dans du sérum physiologique ;

- *les lipo-vaccins* ;
- *les bouillon-vaccins*, apparus en thérapeutique à la suite des travaux de Pasteur, et généralisés par la suite, avec une acception plus large que celui qu'ils avaient au commencement ;
- *les anatoxines*, dues aux remarquables travaux de Ramon.

Tous ces vaccins modernes ne font pas, chez l'individu inoculé, de « petite maladie », et ce n'est que par des modifications humorales qu'ils le défendront contre une maladie éventuelle dans le cas d'une vaccination, ou contre la maladie en cours dans le cas de la vaccinothérapie que nous envisagerons ici en particulier.

On voit par là, la grande distance parcourue entre la conception pastorienne et celle de nos jours, et l'erreur considérable qu'il y aurait à raisonner avec nos vaccins comme Pasteur raisonnait avec les siens.

Tout ce qu'on vient de dire est applicable en particulier en dermatologie, où l'on a utilisé la méthode, peut-on dire, depuis les premières expériences de Jenner et Pasteur ; mais elle est néanmoins en évolution et certaines conceptions sont encore bien divergentes et à réviser.

LA VACCINATION ET LA VACCINOTHÉRAPIE.

Il nous paraît nécessaire d'opposer, comme l'avait fait Bazy, le terme *vaccination* à celui de *vaccinothérapie*. Trop souvent, encore aujourd'hui, on trouve ces deux mots confondus en un seul, rendant alors très confuse l'explication de certains phénomènes apparus à la suite de ces deux opérations qui ont des buts nettement différents et même opposés, comme le fait remarquer si bien Tzanck.

Le seul mot de vaccination évoque par son étiologie même, à la fois l'histoire et le premier terme de ces trai-

tements aujourd'hui si répandus. C'était vers l'an 1798, à Sadsbury, que Jenner avait tiré bénéfice de la judicieuse remarque du fermier Jesty, pour faire la prémunition des individus sains contre la variole. Et pendant longtemps on s'est servi de cette méthode avec le seul but de procurer à l'individu injecté une immunité contre une infection donnée. Elle est spécifique et par là n'est applicable qu'aux maladies qui créent un état réfractaire (variole, fièvre typhoïde, diphtérie). Elle est exclusivement préventive, et ses effets sont prévisibles, constants, dans un sens déterminé, elle ne peut être remplacée par nulle autre vaccination, ni aucun autre procédé thérapeutique. Comme disait Bordet : « la vaccination se propose de mettre artificiellement l'organisme dans un état comparable à celui où il serait s'il s'était guéri de la maladie considérée ».

Par contre, la vaccinothérapie s'adresse à une économie déjà toxi-infectée, laquelle ayant perdu l'état neuf n'a aucun avantage à tirer de l'antigène ; elle n'est pas immunisante et elle est infiniment moins spécifique. Ses effets sont individuels, varient d'un sujet à l'autre, donc ils sont imprévisibles. On peut, parfois, remplacer une vaccinothérapie par une autre, ou par une chimiothérapie.

En résumé, la vaccination est avant la lettre, avant le mal ; la vaccinothérapie est de l'après coup. Comme disait en 1925, Louis Bazy : « la vaccination se propose l'accoutumance ; la vaccinothérapie l'intolérance ».

Dans notre travail nous ne nous occuperons que de la vaccinothérapie telle qu'elle vient d'être définie. Ce sont en particulier les réactions à la suite de cette méthode thérapeutique qui nous ont fait présenter aujourd'hui cette vue d'ensemble.

LE « GERME » ET LE « TERRAIN ».

« L'importance du « terrain » par rapport à celle du « germe », qui a fait l'objet de grandes discussions, n'avait pas échappé à Pasteur ; mais son rôle était pour lui subordonné aux propriétés qu'il apporte, à certaines conditions physiques et aux déficiences organiques donnant lieu à des modalités individuelles de la maladie. Les propriétés actives réactionnelles du terrain n'étant pas prises en considération sont des notions plus récentes » (*Nouv. Pr. Dermat.*).

Actuellement on est revenu sur cette conception pour ainsi dire passive du terrain, pour lui assigner, vis-à-vis du germe, une importance de premier ordre. L'adage : « le germe réalise la maladie ; l'organisme la subit », est complètement dénué de vérité à la lumière des recherches modernes. Nous savons, aujourd'hui, que certains individus peuvent réagir contre des agents de façons différentes, alors que d'autres les tolèrent admirablement. C'est cette propriété qu'on a désignée par le nom de « sensibilité », mais ce terme n'est pas heureux car il dénommait depuis longtemps une propriété physiologique de tous les êtres vivants, donc il ne saurait convenir à l'anomalie de quelques-uns.

ALLERGIE ET INTOLÉRANCE.

Par la suite, von Pirquet introduit dans le langage médical le terme d'allergie, qu'attendaient une popularité et une largeur de sens que son auteur lui-même n'avait jamais voulu lui donner. On est arrivé à désigner par ce terme presque toutes les réactions de l'organisme aux agents extérieurs. Nous croyons qu'il est logique et juste de lui accorder seulement la signification primitive donnée par son auteur : allergie = autre réaction ; la réaction du sujet allergique est différente de celle du sujet neuf.

Pour résumer, on fait rentrer dans la définition d'allergie, trois éléments :

Le premier est l'*hypersensibilité acquise*, qui donne une précocité dans la réaction atypique ou allergique.

Le second élément est l'*existence d'une immunité relative*, laquelle, sans être complète, persiste et se traduit par une brièveté de la réaction dans le temps.

Le troisième élément et le plus important, car il conditionne tout état allergique, est déterminé par une *inoculation spécifique antérieure nécessaire*.

Une fois bien situé pour nous le sens unique du terme allergie, il était nécessaire de trouver un autre mot qui puisse servir pour désigner la différence qui existe entre les sujets qui réagissent à certains agents et ceux qui restent indifférents aux mêmes excitations. Actuellement tout le monde est tombé d'accord pour ne plus employer le terme d'allergie que pour désigner ce que von Pirquet voulait exprimer ; mais on n'est pas au même point pour trouver le mot qui encadrerait, sans rien préjuger de son mécanisme, les différentes autres réactions possibles. Nous croyons, avec d'autres auteurs et Tzanck en particulier, que le mot « intolérance », vu sa banalité, pourrait exprimer que les sujets qui sont aptes à réagir à certains agents (mécaniques, chimiques, physiques ou animés) sont différents de ceux qui tolèrent ces mêmes agents.

LA PEAU DEVANT L'INFECTION.

Depuis toujours les observateurs ont donné à la peau une place importante vis-à-vis des infections de l'organisme. Sa situation anatomique faisait ressortir son importance de « témoin » dans tous les conflits microbiens. C'était alors son seul rôle assigné et on ne parlait guère des possibilités réactionnelles de cet élément. Peu à peu on a commencé à se rendre compte que l'explication don-

née pour certaines affections microbiennes, ne pouvait être complètement conçue sans faire jouer à la peau un rôle non plus de « membrane témoin », mais actif de réactivité et par là de défense. Actuellement on est sûr de cette part active de la peau vis-à-vis des infections ; elle est en contact direct de deux milieux différents qui souvent sont en conflit : le milieu externe, avec toutes ses semences microbiennes en suspension, et le milieu interne, qui contient en « latence » toute sa « sensibilité » organique pour s'opposer en cas d'attaque externe venue rompre son équilibre. C'est la peau qui réfléchit certains états critiques des profondeurs tissulaires ou des équilibres humoraux ou nerveux, en réagissant souvent au cours des conflits microbiens. Donc, la personnalité de la peau devant les infections ne fait aucun doute à personne actuellement, et l'étude de ses réactions rentre dans les grands problèmes biologiques de la médecine moderne.

LA PEAU AU COURS DE LA VACCINOTHÉRAPIE

Quand on emploie les vaccins pour traiter une infection en pleine évolution, « on tente de modifier la personnalité biologique » pour, en excédant un organisme atone avec cette excitation biologique, le contraindre à réagir. Mais, l'individu peut, parfois, réagir à la vaccinothérapie en provoquant une intolérance, tissulaire ou humorale. La peau de même, à telle enseigne que le jeu de ses réactions, au cours d'une infection, réalise des aspects très divers, depuis l'érythème jusqu'à la papule, la vésicule, la bulle et la pustule, sans parler de maintes autres images qui peuvent plus ou moins se généraliser, et qui sont souvent le témoin d'un état d'intolérance.

Ce sont ces différentes réactions de la peau devant la vaccinothérapie que nous essayerons d'éclaircir dans notre étude.

CHAPITRE II

Erythème noueux, géant, fébrile, après injection de propidon.

Etude clinique.

Cette observation a été rapportée à la Société de Dermatologie de Paris, dans sa séance du 10 juin 1937, par notre maître le D^r Clément Simon avec Delzant et Vassal, ses collaborateurs de la Maison de Saint-Lazare. L'observation a été prise au jour le jour, avec tous les détails, mais nous l'avons résumée en ne conservant que les faits indispensables :

Louise F..., 28 ans, rentre à l'hôpital vénéréologique de Saint-Lazare, le 22 mars 1937, pour une cervicite chronique. Erosion de 2 cm. de diamètre sur les deux lèvres du col ; écoulement séro-purulent. Pas de fièvre. Les culs-de-sac sont souples. Wassermann négatif. Réactions de Frei et de Ito-Reenstierna négatives. Réaction de Vernes résorcine = 49.

Avant de soumettre la malade à l'électrocoagulation, on fait, selon une habitude qui tend à se généraliser quand il s'agit d'un terrain septique, une préparation par des injections de Propidon. Première injection de 2 cm³, le 6 avril, deuxième le 8 avril de 3 cm³. La température monte à 39°, ce qui est nor-

mal, mais *le 11 avril*, c'est-à-dire trois jours après la seconde injection et cinq après la première, apparaît une éruption dont les caractères sont anormaux : elle siège sur les quatre membres, surtout sur les membres inférieurs et à gauche, sur les faces d'extension. Elle est composée d'une dizaine de placards surélevés, faisant une saillie importante convexe dans tous les axes, assez bien limitée, rouges, chauds, fermes à la palpation et d'une dimension telle, pour les plus grands qu'on les couvre à peine avec la main. Ils sont sensibles à la palpation mais ne déterminent pas de sensation subjective importante. Quelques éléments papuleux, beaucoup plus petits se voient sur la face antérieure des genoux et sur la face postérieure du bras droit. Il y a un peu d'œdème blanc malléolaire, formant le godet. L'examen des organes ne révèle rien d'anormal. Notamment le foie et la rate ne sont ni gros ni douloureux, pas d'adénopathie. Réflexes normaux. La langue reste rosée et humide. La gorge est nette. La malade se plaint de quelques légères douleurs articulaires, non augmentées par la pression, de céphalée, de nausées, de quelques frissons.

Le 20 avril : apparaissent quelques éléments nouveaux, mêmes nouures géantes à l'avant-bras droit. A ce moment, le foie devient sensible à la palpation.

Le 24 avril : à partir de ce jour, quinze après le début, apparaît une desquamation dessinant un ourlet géographique, rappelant grossièrement le contour des éléments.

Le 27 avril : les nouures, ont progressivement disparu ne laissant qu'une trace érythémateuse, légèrement ecchymotique. Il est à noter que l'élément le plus important s'est développé autour du lieu d'injection et au milieu de cet élément, centré par le point même de pénétration s'est formé une bulle de deux centimètres de diamètre dont le contenu s'est rapidement troublé.

La température a été élevée avec trois accès à 40° et 40°5 ; le premier correspondant à la première poussée de nouures, le second (40°5), à la seconde poussée, le troisième le 2 mai, ne s'est accompagné d'aucune éruption.

Les phénomènes subjectifs ont été peu marqués, en dehors de légères arthralgies que nous avons signalées, de la céphalée et d'un point de côté à la base droite, sans signes d'auscultation et qui a disparu rapidement.

Mais l'état général a été assez atteint. La malade était très pâle, faible au point de ne pouvoir marcher sans soutien.

La durée de l'éruption a été d'environ vingt jours : du 9 au 29 avril. Mais les phénomènes généraux ont duré plus longtemps, car la malade a présenté encore un accès fébrile à 40° le 1^{er} et le 2 mai ; et la température qui était restée normale du 3 au 17 mai, s'est de nouveau élevée à 38°9, le 19 mai pour n'atteindre 37° que le 22 mai. Si on prend cette dernière date comme marquant la fin de la maladie, celle-ci a donc duré une quarantaine de jours. Encore faut-il dire que lorsque la malade a quitté l'hôpital le 2 juin, elle avait encore des poussées vespérales à 37°6 et à 37°9.

LES URINES ont été examinées régulièrement. Elles n'ont contenu de l'albumine qu'un seul jour : 0 gr. 20 le 20 mai, en même temps qu'une petite quantité de pigments biliaires, passagèrement aussi. La culture des urines a laissé pousser des staphylocoques et des bacilles pseudo-diphtériques, le 8 mai, après par conséquent la fin de l'éruption. A signaler l'absence de bacilles de Koch et de spirilles.

DANS LE SANG : l'hémoculture a été négative.

La numération globulaire :

	29 avril	13 mai	1 ^{er} juin
Globules rouges.....	3.800.000	3.700.000	4.000.000
Globules blancs.....	4.000	4.000	5.500

Formule leucocytaire :

	29 avril	13 mai	1 ^{er} juin
Polynucléaires :			
Neutrophiles.....	30	64	58
Eosinophiles.....	1	1	1
Basophiles.....	0	0	0
Grands mononucléaires...	2	1	1
Moyens mononucléaires....	0	0	0
Lymphocytes.....	67	34	40
	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>

Dosage de l'urée :

Le 22 mai : 0 gr. 65.

Le 27 mai : 0 gr. 45.

Cholestérine : 1 gr. 80.

Nous rappelons, qu'entre les réactions de laboratoire pratiquées, le Bordet-Wassermann et les réactions de Ito-Reenstierna et de Frei, sont négatives.

La cuti-réaction à la tuberculine a été pratiquée à deux reprises. Elle a été négative le 14 mai. Le 28 mai, nous l'avons répétée et nous avons obtenu une petite tache érythémateuse légèrement infiltrée. La réaction palpébrale de Rabeau, faite avec de la tuberculine brute est négative.

■
* *

En présence de cet érythème noueux, on peut se demander s'il s'agit :

- 1° d'une *infection* apportée par un vaccin insuffisamment stérilisé (septicémies et embolies microbiennes) ;
- 2° d'une *intoxication* par les toxines non neutralisées contenues dans le vaccin ;
- 3° d'une *réaction ergique*, en suivant notre nomenclature, par intolérance, innée ou acquise ;
- 4° d'un réveil d'une infection latente ou *biotropisme*.

Nous étudierons toutes ces possibilités en détail dans un prochain chapitre.

CHAPITRE III

Autres observations

(Par ordre alphabétique)

On a tenu compte dans cette compilation de l'ordre alphabétique. Certaines des observations ont été résumées, en faisant ressortir seulement les faits qui nous intéressaient.

OBSERVATION I

Blum (P.) et Bralez (J.) : *Déclanchement de parakératose par injection massive de vaccin*. Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie, 36, 1929, n° 9, p. 121.

Malade de 42 ans, cimentier, qui, à la suite d'une injection massive de vaccin (Propidon), fit brusquement une éruption d'éléments érythémato-squameux, éruption se rattachant au point de vue dermatologique aux parakératoses.

La piqûre de Propidon avait été faite par un chirurgien, en raison d'une lymphangite dont le point de départ, était un ulcère infecté de la jambe.

Les recherches bactériologiques, les cultures obtenues après ponction de l'abcès, n'ont donné aucun renseignement précis. La réaction locale faite avec la tuberculine au 1.000^{me} ; le vaccin

antistreptococcique en intra-dermo-réaction a donné un résultat très positif.

Un fait intéressant à signaler est que la femme du dit malade s'est présenté à peu près en même temps que son mari, pour une parakératose eczématisée du cou, irritée et entretenue par des pommades variées, durant depuis six mois et qui est actuellement en excellente voie d'amélioration par des applications simples de liniment oléo-calcaire. La réaction locale au Propidon fut d'une intensité exceptionnelle, et le choc qui a entraîné cette injection massive de vaccin, paraît avoir joué un rôle essentiel dans le déclenchement d'une parakératose dont l'origine reste à établir. Nous avons tendance à admettre qu'il s'agit d'une dermite staphylo-streptococcique.

Pour Blum, il s'agit bien là du déclenchement d'une parakératose par injection massive de vaccin, le germe pouvant bien être le même que celui qui avait déterminé la parakératose eczématisée de la femme du malade ; et il s'agirait là d'un biotropisme d'un germe latent sous l'influence d'un choc.

Nous croyons aussi avec Blum qu'il s'agirait là d'une vaccinotropide, d'après notre terminologie, c'est-à-dire des éruptions d'ordre biotropiques provoquées par le vaccin. Celui-ci serait un cas analogue à notre cas d'érythème noueux géant fébrile après vaccination par le propidon.

OBSERVATION II

Ferrabouc, Friess et A. Rolland : *A propos d'un cas d'urticaire par vaccin anti-chancrelleux*. Bull. Soc. fr. de Der. et Syph., n° 5, mai 1937, p. 82.

Malade en traitement par injections de Dmelcos intraveineux, pour une blennorragie. Six heures après le malade ressent un

prurit léger, et l'on constate sur l'avant-bras, les bras, les cuisses, les jambes, une éruption d'éléments papuleux, ovalaires, à centre porcelainé, à pourtour rosé, dont les diamètres varient de 5 à 10 mm. Cette éruption dure une heure, puis s'estompe en même temps que le prurit disparaît. Puis tout rentre dans l'ordre, et le malade ne présentera plus d'éruption. Les injections de Dmelcos sont poursuivies sans accidents. On a aussi fait des vaccins anti-gonococciques.

Ce sujet a donc présenté une urticaire à la suite d'une première injection intraveineuse de Dmelcos. Notons qu'il n'avait jamais été en contact avec le bacille de Ducrey ; il était donc primitivement sensible au Dmelcos, ou bien si l'on admet qu'il avait été primitivement sensibilisé, il faut admettre en même temps que cette sensibilisation vaccinale n'était pas une sensibilisation spécifique. Et cependant l'urticaire vaccinale est rare. Nous avons pratiqué plusieurs centaines d'injections intraveineuses de Dmelcos, des milliers de vaccinations anti-typhoïdiques et jamais nous n'avons constaté d'urticaire. M. Joltrain dans son traité de l'urticaire, déclare aussi n'avoir jamais rencontré d'urticaire après vaccination anti-typhiques ou anti-pestreuse.

On ne trouvait ni chute du nombre des plaquettes, ni inversion de la formule leucocytaire, ni baisse de la tension artérielle, mais il y avait une leucopénie fugace et une augmentation de la coagulabilité. Cela témoignait qu'il existait encore un choc, mais atténué. Les seules anomalies trouvées étaient des pupilles en midriase, un M. B. augmenté de 16 % et une azotémie à 0 gr. 51. Peut-être y a-t-il dans ce déséquilibre sympathique, endocrinien et humoral, une raison aux manifestations cutanées.

Pour M. Joltrain : « ... les urticaires par vaccination sont très rares, alors qu'elles sont si fréquentes après la séro-

thérapie. Les vaccinations peuvent déclancher des accidents d'origine anaphylactique. Les manifestations cliniques de cet ordre, qu'il s'agisse d'urticaire, d'œdème de Quinke, de coryza ou d'asthme, m'ont paru rares par rapport aux nombreuses thérapeutiques par vaccination effectuées. C'est seulement à la suite des vaccinations avec des vaccins mixtes antipyogènes que j'ai vu parfois apparaître des éléments éruptifs. »

« D'autre part, le malade, sans faire un choc hémoclasique complet, a cependant présenté une leucopénie et des troubles de la coagulation caractéristiques. Nous avons maintes fois signalé, et surtout en matière d'urticaire, combien la crise hémoclasique peut parfois être légère, ou passer inaperçue sans qu'on puisse la nier. »

OBSERVATION III

Gougerot, R. Barthélemy et Jean Weill : *Réaction locale, violente déclenchée par des petites doses de vaccins antistaphylococciques (phénomène d'Arthus?) guérissant par des hautes doses de vaccin.* Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph., séance du 12 février 1931, p. 208.

Cette malade atteinte de pyodermite, impétigo, ecthyma bulleux disséminé et abcès tubéreux de l'aisselle, reçoit le 7 juillet une injection S. C. de 0,25 de vaccins anti-staphylococciques. Pas de réaction générale et seulement un peu d'érythème et douleur au point de piqûre.

Au contraire, la deuxième injection de 0,50 le 10 juillet va déclencher une violente réaction en deux phases :

La première, *générale*, durant deux jours avec fièvre à 39°, le 11 et 12 juillet, avec réaction locale moyenne, mais douloureuse.

La deuxième, *locale*, la fièvre redevenant progressivement normale du 13 au 15 juillet, alors que la réaction locale augmente de plus en plus, atteint 15 cm., prend un aspect violacé, livide, faisant craindre le sphacèle le 15 juillet. Les cultures sont négatives.

Sous l'influence de 2 injections de vaccin de Delbet (Propidon) 2 cm³ le 16, et 4 cm³ le 18 juillet, après montée à 39° et 40°, le placard si inquiétant se résorbe en cinq jours sans abcès et sans gangrène.

« Est-ce une infection localisée par le vaccin, éveillée par le mécanisme du biotropisme et guérissant par des vaccins. Nous croyons plus volontiers à une anaphylaxie locale, à un phénomène d'Arthus staphylococcique, car une infection locale d'apparence si violente n'aurait pas guéri aussi vite ».

M. Jausion, dans la discussion qui suivit, dit notamment ceci : « Le « phénomène d'Arthus », justement invoqué, aurait disparu avec l'emploi des hautes doses, fait conforme aux expériences d'Arthus, qui a pu passer, par ce moyen, de « l'anaphylaxie à l'immunité ». Mais ici, l'enchaînement est moins bien établi, car le deuxième vaccin, celui qui a guéri le malade, n'était pas identique au premier fait exclusivement de staphylocoques tués par la chaleur. Le propidon ultérieurement injecté, renferme en effet staphylo, streptocoques et bacilles pyocyaniques, imparfaitement lysés dans leur bouillon de culture. Et les peptones modifiées du milieu cultural ne sont elles-mêmes sans influence sur le patient et elles déterminent en grande partie la poussée thermique réactionnelle. »

OBSERVATION IV

Ledo (E.) : *Syndrome polymorphe, douloureux, aigu, généralisé, déchainé par une première injection de vaccin. Actas dermo-sifiligr., 21, 1928-1929, p. 232.*

J. M..., 22 ans, militaire, sans antécédents pathologiques importants : furonculose il y a cinq ans, ayant guéri rapidement. On lui fait le 23 février 1926, une première injection de vaccin antityphique. Le soir de l'injection : frissons, violente réaction fébrile, nausées. Prurit diffus, surtout le 26 février, à la région axillaire, au raphé périnéal et au scrotum, devenant intolérable. On remarque alors une éruption profuse vésiculeuse miliaire siégeant au bord antérieur des deux aisselles. Les vésicules déchirées par les grattages exsudent abondamment.

Le 27, au matin, les vésicules se généralisent et un nouvel élément entre en scène : à la face antérieure des bras, aux cuisses, au pli du coude et, au creux poplitée apparaissent des éléments qui se détachent de la peau environnante par son léger relief et sa coloration blanchâtre, de contours arrondis, polycycliques à certains endroits, de grandeurs variables allant de la grosseur d'une lentille à 10 cm. de diamètre. Il existait, dans d'autres endroits du thorax, près des vésicules, quelques taches érythémateuses.

Quelques jours après le malade présente une généralisation de ses vésicules qui sont presque toutes déchirées par le grattage ; en plus, à la poitrine prédominent les éléments vésiculoso-squameux. Au cou, l'aspect général de l'éruption a pris le type des parakératoses eczématisées de cette région. Il existe toujours du prurit, des sensations de brûlures.

Sont restés intacts : le cuir chevelu, les paumes des mains

et les plantes des pieds, de même que la figure, sauf à la région massétéline droite où il existait des éléments éruptifs.

La température reste à 38°3.

Les urines sont chargées, oliguriques, avec des traces d'albumine.

Réflexes tendineux normaux, le R. O. C. exagéré.

On a fait l'examen du contenu des vésicules avec le suivant résultat :

Eosinophiles	27 %
--------------------	------

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	60
Mononucléaires	10
Eosinophiles.....	9
Lymphocytes.....	21
	100

On se trouve en présence d'une dermatite polymorphe, douloureuse, déclenchée par une première injection de vaccin anti-typhique, qui a évolué en forme aiguë, et dont les signes subjectifs ont disparu par un traitement auto-hémothérapique. Dix mois après à la suite de nouvelles injections pas de réaction.

OBSERVATION V

Milian (G.) : *Erythème polymorphe et rhumatisme au cours d'un bubon chancrelleux, par action biotropique du Dmelcos.*

Le 18 mars 1929, G. N..., de X..., 37 ans, vient consulter pour un bubon inguinal évoluant depuis trois mois. On trouve sur la verge, du côté correspondant, une cicatrice reliquat d'un chancre développé quelque temps avant le bubon : W. — — — —.

Reçoit du Dmelcos (1 cm^3) les 21, 25 et 28 mars. Réaction fébrile formidable à 41° .

Les lésions rétrocedent ; la quatrième piqûre est faite neuf jours après les trois précédentes. Réaction moindre. Le 15 avril, neuf jours après la dernière injection, nouvelle augmentation du volume de la glande, nouveau bubon avec rougeur de la peau. Nouvelle injection de 2 cm^3 de Dmelcos avec une réaction fébrile de $40^{\circ}8$. Les injections sont continuées tous les trois jours jusqu'au 21 avril. S'établit à ce moment une fièvre oscillant de 38° le matin à $38^{\circ}8$ le soir, en même temps que s'installent des douleurs dans les articulations tibio-tarsiennes et de l'hydartrose marquée du genou droit.

Le 30 avril, apparaissent des taches érythémateuses sur la face dorsale des deux poignets, surtout à gauche, taches de la dimension d'une lentille à une pièce d'un franc, régulières, un peu œdémateuses, non prurigineuses, véritable érythème polymorphe. En même temps, on constate que le pouls est à 108 ; deuxième bruit de la base du cœur très frappé, et on trouve aux poumons de la submatité de la base droite avec diminution du murmure vésiculaire. La rate et le foie sont normaux.

Il existe (le 1^{er} mai) des taches érythémateuses sur la face latérale du cou et il y a un peu de douleur dans la région cervicale (rhumatisme vertébral).

On se demande, en présence de cette complication, si l'érythème polymorphe et le rhumatisme sont en rapport avec une manifestation de la chancrelle et de son bubon ou s'il s'agit du développement d'une attaque de rhumatisme aigu franc, sous l'influence de la nouvelle série d'injections de Dmelcos qui a été entreprise depuis le 15 avril, ce rhumatisme et cet érythème s'étant développés le

24 avril, soit neuf jours après cette nouvelle série d'injections intraveineuses.

Cette hypothèse est peu vraisemblable étant donné que le bubon chancrelleux était en voie de guérison. Par contre, le patient nous raconte qu'il avait eu, en 1914, une attaque de rhumatisme, et une autre antérieure à l'âge de 13 ans. On trouvait d'ailleurs un petit souffle systolique aortique et un petit bruit méso-systolique dans la région sous-claviculaire. Afin de faire la preuve de la nature du rhumatisme, le malade fut mis, le 1^{er} mai, au salicylate de soude à la dose de 3 gr. par jour, avec antypirine à la dose de 2 gr., soit en tout 5 gr. de médicament par jour.

Or, dès l'institution de cette médication, l'amélioration se fit sentir ; le 4 mai, les douleurs avaient disparu, la fièvre était tombée à 37°, l'éruption était éteinte. Le traitement salicylé et antipyrinique fut continué jusqu'au 10 mai, date à laquelle le malade sortit de l'hôpital complètement guéri de son rhumatisme, de son éruption et de son bubon.

C'est donc là un exemple caractéristique d'un érythème polymorphe avec rhumatisme provoqué par l'injection intraveineuse de vaccin anti-chancrelleux, fait comparable à celui signalé dans notre livre sur le Biotropisme où l'érythème polymorphe avec rhumatisme fut provoqué par l'injection de 914.

OBSERVATION VI

Périn et Huwart (P.) : *Kératite syphilitique déclenchée par le vaccin T. A. B.* Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil., n° 5, mai 1937, p. 809.

« X..., soldat, reçoit deux injections de vaccin T. A. B. Dans les vingt-quatre heures qui suivent la deuxième injection, survient une poussée d'urticaire violente et apparaît une kératite, œil droit d'abord, puis le gauche ».

Cette observation peut être considérée comme un exemple typique de biotropisme et confirment une fois de plus les faits décrits par M. Milian. L'agent provocateur est ici le vaccin T. A. B. ; l'infection déclenchée : une hérédosyphilis jusque-là ignorée. La poussée d'urticaire qui a accompagné le début de la kératite peut s'expliquer par un mécanisme identique s'exerçant vis-à-vis de germes infectieux d'ordre banal, un même agent biotrope étant susceptible d'exalter en même temps la virulence de plusieurs germes et de donner ainsi naissance à des manifestations morbides différentes. Bien que ce fait soit des plus rares et n'ait jamais été signalé, il montre que la syphilis ne doit pas être oubliée, parmi les contre-indications du vaccin T. A. B. et qu'il est prudent, en présence d'une syphilis acquise ou héréditaire manifeste, de renoncer à son emploi ou tout au moins de le faire précéder d'un traitement préventif qui diminue leurs risques.

OBSERVATION VII

Sézary, Dérot et Guédé : *Recherches expérimentales à propos d'un cas d'érythème polymorphe survenu après une injection de vaccin anti-chancrelleux*. Soc. de Derm., Séance du 12 déc. 1929.

Il s'agit d'une malade atteinte de chancre mou, ancienne syphilitique. Intra-dermo-réaction au Dmelcos et en même temps injection de lipo-vaccin anti-chancrelleux négatif. Hémoculture négative. La malade fait brusquement un érythème polymorphe le lendemain du jour où l'on avait introduit dans son organisme des bacilles de Ducrey tués sous la forme de Dmelcos dans le derme et de lipo-vaccin dans l'hypoderme.

Plusieurs hypothèses se présentent à notre esprit :

1° L'infection chancrelleuse est-elle la cause directe de

l'érythème polymorphe ? Nous ne pouvons prouver cette hypothèse.

2° Il est aussi peu probable que les corps microbiens tués aient pu se répandre dans la circulation et former des embolies cutanées.

3° L'injection du vaccin pouvait réactiver une infection latente :

a) Bacilliose : Image pulmonaire normale. Pas de B. K. dans les crachats. L'intradermo-réaction au vaccin chancrelleux, comme à la tuberculine, a donné chez cette malade, aux membres inférieurs, un élément d'érythème nouveau ; aux membres supérieurs, une lésion papulo-vésiculeuse ;

b) On pourrait également imaginer que le vaccin anti-chancrelleux a réveillé le virus spécifique, malheureusement encore hypothétique, de l'érythème polymorphe. Les cultures n'ont rien révélé.

Pour Jausion, il s'agirait d'un cas de biotropisme.

Milian rapporte à cette occasion la suivante observation :

« Il s'agit d'un patient atteint de chancre mou compliqué de bubons. On fait trois injections de Dmelcos. Après quinze jours, la peau rougit et la température s'élève. Nouveau traitement par le Dmelcos. Dix jours après cette seconde série se déclare un érythème polymorphe très abondant, en même temps qu'un rhumatisme articulaire aigu assez intense. Le bacille de Ducrey n'était pour rien dans ce dernier. Il a suffi d'administrer au patient 3 gr. de salicylate par jour associés à 1 gr. d'antipyrine pour faire disparaître en cinq jours, rhumatisme, éruption et fièvre. Le vaccin était donc le facteur biotropique de la complication chez ce malade qui avait eu du rhumatisme articulaire aigu à plusieurs époques de sa vie. »

OBSERVATION VIII

Sézary, Dérot et Guédé : *Recherches expérimentales à propos d'un cas d'érythème polymorphe survenu après une injection de vaccin anti-chancrelleux*, Soc. de Dermatologie, Séance du 16 janvier 1930.

Nous complétons l'observation rapportée le 12 décembre 1929, en rapportant les recherches expérimentales, intéressantes pour ceux qui étudient la pathogénie de l'érythème polymorphe :

1° Nous avons essayé de reproduire l'éruption en répétant une inoculation intradermique de Dmelcos et une injection S. C. d'un quart de cm³ de lipo-vaccin antichancrelleux. Poussée moins intense que la première, elle a pris le type d'érythème noueux et papuleux, la température a été moins élevée, la durée plus courte (4 jours) ;

2° Avec du vaccin anti-gonococcique : le malade étant atteint de gonococcie, une I. D. R. montre qu'il est sensibilisé vis-à-vis du gonocoque. Nous injectons dans le derme, une goutte de lysat gonococcique. Il n'y a pas eu ni réaction fébrile ni éruption ;

3° Epreuve identique à la première avec des vaccins anti-chancrelleux. La nouvelle réaction est moins intense que l'antérieure ;

4° Avec la tuberculine : nous injectons S. C. 1 cm³ de tuberculine C. L. au centième et dans le derme une goutte de la même solution. Ni fièvre ni éruption ;

5° Encore avec le vaccin anti-chancrelleux. Intensité encore moindre de l'éruption.

Ainsi, donc, à quatre reprises différentes, mais avec une

intensité décroissante, nous avons, en faisant une injection du vaccin anti-chancrelleux, à produire, à reproduire et à réactiver l'éruption d'érythème polymorphe. Par contre, nous avons échoué en injectant du vaccin anti-gonococcique et de la tuberculine ; antigènes vis-à-vis la peau de la malade qui était cependant sensibilisée.

REMARQUES :

a) L'étroite dépendance de l'éruption avec l'injection du vaccin anti-chancrelleux se trouve démontrée sans discussion.

b) Il est à noter que des trois antigènes, vis-à-vis desquels le malade est sensibilisé (bacille de Ducrey, gonocoque, et tuberculine), seul le premier a été capable à plusieurs reprises de provoquer un érythème polymorphe.

c) Les éruptions dues aux seconde, troisième et quatrième injections ne sont pas simplement des réactivations de la première, puisque, surtout après la troisième épreuve, des éléments sont apparus dans des régions jusque-là respectées.

d) Les réactions générales et cutanées ont été de moins en moins intenses au fur et à mesure qu'on a répété les injections de vaccin anti-chancrelleux, ce qui montre que la malade s'est progressivement désensibilisée.

Pour Milian il s'agirait d'un exemple de biotropisme, véritable provocation de l'érythème par le vaccin. D'autre part, il y aurait une véritable spécificité de la substance déchainante pour l'infection déchainée. Sans quoi, l'administration d'un médicament quelconque serait capable de réveiller indéfiniment toutes les infections endormies dans l'organisme.

CHAPITRE IV

Les modalités pathogéniques des éruptions consécutives à la vaccinothérapie.

Nous nous proposons ici de jeter un coup d'œil rapide sur les principales théories pathogéniques, qui s'affrontent ou se complètent pour expliquer ces éruptions.

Nous ferons d'abord une étude générale de toutes ces hypothèses sans avoir en vue aucune éruption en particulier ; nous ferons allusion seulement au passage à certaines observations que nous avons trouvées dans la littérature médicale, et qui pourraient aider à faire comprendre certains faits.

Ensuite, nous étudierons du point de vue pathogénique notre cas d'érythème noueux à la suite d'un traitement par le propidon. Les théories plus haut énoncées seront passées en revue, en nous arrêtant davantage sur celles que nous croyons être plus vraisemblables.

1^o Revue générale.

Pour commencer, nous proposerons la classification suivante des éruptions post-vaccinothérapiques, ou *vaccinides*, comme nous les appelons, pour avoir un certain ordre dans notre exposé. Elle n'a rien de définitif, et pour

la construire nous sommes placé à un point de vue strictement pathogénique.

On peut les diviser en causes externes et internes, suivant qu'elles appartiennent en propre au vaccin (le « germe »), ou à l'individu lui-même (le « terrain »).

A. — CAUSES EXTERNES :

a) *Infection* provoquée par le vaccin injecté ;

b) *Intoxication* produite par les produits nocifs qui peuvent être contenus dans le vaccin, ou par des doses massives du vaccin.

B. — CAUSES INTERNES quand le « terrain » prend un rôle de premier plan dans la genèse des éruptions. Elles seraient toujours provoquées par l'injection de vaccin, mais celui-ci ne serait que l'occasion d'une éruption.

a) *Phénomènes ergiques*, qui groupent toutes les éruptions dues à une modification tissulaire, humorale ou nerveuse, et que nous appellerons des *vaccinergides* :

α) par *intolérance*, qui peut être innée (idiosyncrasie), ou acquise (anaphylaxie ou sensibilisation) ;

β) par un *choc vaccinal* ou une diathèse colloïdoclasique ;

γ) par un *état anergique* de l'organisme.

b) *Réactions biotropiques*, donnant lieu, dans celles qui nous occupe, à des *vaccinotropides*.

c) Et enfin à des *réactions à pathogénie mixte*, où l'on classerait tous ces faits actuellement en discussion, et qui sans doute font rentrer plusieurs pathogénies, plus haut énumérées, pour les produire.

A. — *Causes externes.*

Nous allons étudier, parmi ces causes, les agents nocifs qui, provenant des vaccins, donneraient d'une façon plus hypothétique que réelle des éruptions cutanées. Elles sont, à l'heure actuelle, inexistantes, vu le grand progrès fait dans la fabrication, et surtout dans l'étalonnage et dosage des vaccins.

a) Eruption cutanée dues à une *infection* et appartenant au vaccin lui-même :

On étudierait ici tous les cas des éruptions post-vaccinothérapiques provoquées par une préparation défectueuse des vaccins, qui n'ont pas été atténués suffisamment. L'industrie moderne, et surtout les méthodes actuelles d'étalonnage et expérimentation des vaccins ont fait disparaître ces accidents. Le groupe lui-même est appelé à disparaître.

b) Accidents d'*intoxication* consécutifs à la vaccinothérapie ou des *vaccinotoxides* suivant notre nomenclature :

Il nous semble nécessaire ici de faire la différence, en les opposant, entre les accidents d'intoxication et les réactions d'intolérance que nous étudierons plus longuement au chapitre suivant. Les accidents d'intoxication portent l'empreinte du produit injecté, dans notre cas du vaccin, tandis que les réactions d'intolérance portent l'empreinte du terrain, comme le fait remarquer si bien Tzanck. Les toxines ou poisons agiraient sur tous les sujets d'une même espèce. Les réactions sont prévisibles et obligatoires, tandis que dans l'intolérance, qui est une réaction individuelle, elles peuvent se présenter avec des aspects différents dans ses degrés et dans sa forme.

Pour Hugounenq : « le poison est une substance chimique définie qui, introduite dans l'organisme, agit proportionnellement à la masse et y occasionne des désordres pouvant entraîner la mort. »

Pour Widal, elles seraient occasionnées par les poisons que laisseraient diffuser les microbes tués des vaccins. Ces réactions sont d'observation courante, de nature spécifique et caractérisées par de la fièvre, de la céphalée nocturne, courbature, inappétence, etc. Les accidents d'ordre toxique durent ce que dure la résorption des toxines. Pour lui, les éruptions cutanées seraient rarissimes, et relèveraient, quand elles existent, plutôt d'un « choc albuminoïdique » que d'une intoxication. Pour nous, les *vaccinotoxides*, comme nous appelons ces éruptions, sont rares, mais elles pourraient exister et être dues à des substances toxiques ou même à des toxines diffusées des microbes que constitue le vaccin. Mais pour assurer leur existence dans un cas particulier, il faudrait pouvoir reproduire expérimentalement ces éruptions, ou démontrer la proportionnalité de la dose avec l'accident. A une plus forte dose injectée, une éruption plus importante apparaît. Voilà le *sine qua non* de cette conception.

Nous arriverions ainsi à comprendre l'intoxication par un vaccin comme étant une altération de l'organisme (dans notre cas de la peau d'un individu), qui serait proportionnelle à la dose injectée, et dont la morphologie et l'évolution de ces accidents seraient subordonnées à la nature même du vaccin. C'est très rare qu'on puisse démontrer ces éléments de notre définition, de là la rareté de ces accidents cutanés.

B. — *Causes internes.*

Le but de la vaccinothérapie est de faire réagir l'organisme par des mécanismes intimes très compliqués, de telle façon qu'il puisse mieux se défendre contre une infection en cours. Parfois « le but est dépassé » et l'organisme donne des accidents qui tendent, paraît-il, à le défendre, non contre la maladie qu'on a voulu traiter, mais

contre le vaccin injecté. Souvent ces réactions sont constituées par des éruptions cutanées. Ce sont celles-ci que nous allons étudier maintenant. Les causes internes des éruptions consécutives à la vaccinothérapie sont les conditions qui naissent et se développent dans un organisme sous l'influence d'un vaccin médicamenteux. On voit l'importance primordiale que prend le « terrain » dans son étude qui revient à étudier les modifications du « terrain » dans lequel on a injecté le vaccin. Pour les expliquer, il est sans cesse question d'intolérance, d'allergie, d'anaphylaxie, de choc, etc., sans parfois parvenir à donner à ces vocables une signification claire, et, par contre, leur assignant des interprétations synonymes. C'est avec l'espoir d'éviter ces confusions que nous avons divisé ces causes en trois principales, qui sont : *les réactions ergiques, les réactions biotropiques et les réactions à pathogénie complexe.*

Nous appelons *réactions ergiques* celles qui sont dues exclusivement à une modification du « terrain », et qui donnent des éruptions cutanées non spécifiques dans lesquelles aucun germe pathogène ne peut être mis en évidence. Le rôle d'une prédisposition individuelle et d'une intolérance organique serait capital pour produire l'éclosion de ces éruptions.

Dans un second groupe, nous étudierons les *phénomènes biotropiques*, si bien décrits et étudiés par Milian.

Et enfin, dans un dernier groupe, nous classerons toutes les éruptions post-vaccinothérapiques qui s'expliqueraient par une combinaison plus ou moins intriquée des pathogénies plus haut étudiées.

a) RÉACTIONS ERGIQUES OU VACCINERGIDES

Nous étudierons parmi celles-ci *les réactions d'intolérance, les chocs vaccinaux* et les diabètes colloïdoclasique et *l'anergie.*

a. RÉACTIONS D'INTOLÉRANCE : L'intolérance s'exprime par la particularité qu'ont certains organismes à réagir à certains agents extérieurs par des manifestations non-spécifiques, et qu'étant indépendants de la dose seraient propres au « terrain ». C'est ici qu'il nous semble utile de revenir sur les caractères qui opposent l'intolérance à l'intoxication. « Les accidents de l'intoxication portent l'empreinte de la cause ; les accidents d'intolérance portent l'empreinte du sujet » (*Nouv. Prat. Dermat.*, t. 1).

L'intolérance peut dépendre des réactions générales de l'organisme ou être seulement propre à un tissu ; il y aurait ainsi des intolérances cutanées, intestinales, rénales, méningées, articulaires, etc. Nous étudions seulement les intolérances tissulaires ici.

Nous allons faire deux divisions de l'intolérance : celle qui est innée, constitutionnelle ou héréditaire et qu'on appelle l'*idiosyncrasie*, et celle qui est acquise et qui constitue l'*anaphylaxie* ou sensibilité, termes que nous prendrons comme synonymes.

Certains auteurs tendent à faire rentrer dans le cadre des intolérances les phénomènes biotropiques. Nous croyons que, vu l'importance de ces manifestations et leurs caractéristiques si spéciales, il sera plus clair de les étudier dans un article à part.

Quant au mot de susceptibilité qui fait double emploi avec celui d'intolérance, nous l'avons rayé de notre vocabulaire.

1° *Intolérance innée ou idiosyncrasie* : Qu'est-ce qu'une idiosyncrasie ? Ce serait l'aptitude de l'organisme à réagir à un premier contact avec une substance, et aux contacts suivants, l'intolérance restant limitée à une seule et même substance. L'idiosyncrasie est donc rigoureusement spécifique, elle est stable et permanente. Cette intolérance existe chez certains individus seulement, et l'idiosyncrasique est un prédisposé depuis sa naissance.

Quand, à la suite d'une vaccinothérapie, apparaît une éruption, celle-ci est limitée, ne débordant pas les points de contact, dans le cas d'une éruption par idiosyncrasie. Expérimentalement on peut reproduire les éléments avec le test-épidermique. La suppression de l'agent provocateur constitue le traitement nécessaire et suffisant.

2° *Intolérance acquise ou anaphylaxie* ou sensibilisation : On appelle anaphylaxie (depuis les travaux de Richet et Portier en 1903), la possibilité pour certains individus de devenir plus sensibles après une première injection d'un antigène donné aux suivants avec le même antigène. Les symptômes par lesquels l'état anaphylactique se manifeste sont toujours identiques, quel que soit l'antigène mis en cause. Nous allons énumérer les caractéristiques qui nous semblent nécessaires pour pouvoir appeler un phénomène anaphylactique :

- d'abord, *l'antigène est une substance protéique*. Cette substance n'est pas nécessairement toxique pour le sujet injecté ;
- il faut, pour que le phénomène se produise, qu'il se passe un certain délai entre la première injection (dite injection préparante) et la seconde (dite injection déchaînante), donc, *nécessite une sorte d'incubation* ;
- les phénomènes d'anaphylaxie sont spécifiques, en ce sens que *seul l'antigène qui a créé la sensibilisation est capable de la manifester par une seconde injection* ;
- *possibilité de transmission de l'état anaphylactique à un autre sujet (anaphylaxie passive)*.

Quand ces caractères sont au complet, nous n'hésitons pas à dire qu'il s'agit d'un phénomène d'anaphylaxie, mais il nous paraît actuellement plus clair de classer dans un

article à part les phénomènes que Widal et ses élèves ont décrits sous le nom de « choc hémoclasique et colloïdoclasique », et qui pour certains feraient partie de l'anaphylaxie. Sans doute il existe une parenté frappante entre ces divers phénomènes, mais les caractères plus haut étudiés ne se trouvant pas au complet, nous croyons mieux faire en les étudiant à part.

D'après ce que nous venons de dire, il s'en suit que l'anaphylaxie est une réaction-type d'intolérance acquise. Dans le cas particulier des éruptions post-vaccinothérapiques, elle ne jouerait un rôle que très exceptionnellement. Et il nous paraît aujourd'hui plus probable d'expliquer certains faits de l'anaphylaxie, qui serait presque toujours expérimentale, à la lumière apportée par le biotropisme, comme le croit Milian.

Ces dernières années, Gougerot et Blum ont publié certains travaux sur l'anaphylaxie vaccinale, avec un tableau clinique semblable à une crise nitritoïde. Mais à notre connaissance on n'a pas encore publié des observations se rapportant à des éruptions qui pourraient s'expliquer par un état anaphylactique de l'individu.

Néanmoins, nous ne doutons pas qu'actuellement, à la suite de l'utilisation très répandue de la vaccinothérapie, on puisse arriver à sensibiliser l'organisme et arriver à donner des réactions de cet ordre.

β. CHOC HÉMOCLASIQUE ET DIATHÈSE COLLOÏDOCLASIQUE : Nous étudions à part les « chocs », qu'on a pendant longtemps étudiés avec plusieurs autres phénomènes dans un même chapitre, puisque nous croyons que s'il est possible que différentes pathogénies puissent être combinées pour produire l'éclosion des éruptions post-vaccinothérapiques, chacune d'elles mérite d'être étudiée séparément vu les caractéristiques bien définies qu'elles présentent. Souvent on a compris dans l'anaphylaxie ou l'idiosyncrasie, les

« chocs vaccinaux ». Nous ne mettons pas en doute la possibilité de la présence simultanée ou successive de ces deux pathogénies, mais actuellement on peut constater qu'elles restent distinctes souvent. Le phénomène « choc » n'est pas particulier à l'anaphylaxie et on a décrit des « chocs » nerveux, cérébro-spinaux, vago-sympathiques, endocriniens, etc., que réalisent des tableaux analogues et même identiques aux chocs anaphylactiques, sans pour cela faire partie de ce dernier phénomène.

Par « accident de choc » on entend certaines manifestations soudaines de l'organisme, dues à l'ébranlement général de l'individu, provoquées par une cause exogène.

C'est Widal qui, en collaboration avec ses élèves Abrami et Brissaud, a le mieux étudié cet accident de choc, à propos de la vaccination antityphoïdique. « Les vaccinations antityphoïdiques nous ont convaincu que les injections sous-cutanées de bacilles typhiques et paratyphiques morts peuvent provoquer deux variétés de réaction immédiate, qui, confondues jusqu'ici, doivent être complètement différenciées en raison de leur origine bien distincte :

— L'une de ces réactions, *la plus habituelle*, celle en un mot qui est d'observation courante, *est de nature spécifique* ; elle est occasionnée par les poisons que laissent diffuser le protoplasma des bacilles typhiques. La fièvre, la céphalée nocturne, la courbature, l'inappétence la caractérisent ; c'est un fragment de fièvre typhoïde qui dure ce que dure la résorption des toxines.

— L'autre, *tout à fait exceptionnelle*, *est une réaction de choc albuminoïde banale* ; elle résulte de la pénétration dans l'économie des protéines hétérogènes, représentées par les corps bacillaires eux-mêmes. C'est elle qui constitue le choc vaccinal qui survient peu de temps après l'injection et que caractérisent la dyspnée, la tendance aux lipothymies, la cyanose, l'anurie, l'herpès, etc., tous symptômes qui peuvent exister associés ou isolés. Ces phéno-

mènes de choc ne sont pas de l'anaphylaxie, car ils peuvent apparaître dès la première injection chez des sujets qui n'ont jamais été vaccinés et n'ont jamais eu la fièvre typhoïde. D'autre part, on les voit survenir indifféremment après l'une quelconque des injections vaccinales sans que leur apparition, lors d'une injection, puisse faire redouter leur retour lors des suivantes. Il semble donc que la prédisposition de notre organisme à subir le choc, après une petite dose d'albumines hétérogènes, soit variable d'un moment à l'autre, en tout cas d'un jour à l'autre.

L'histoire des réactions post-vaccinales permet ainsi de saisir sur le fait la différence des deux processus que peut déclencher l'introduction dans l'économie d'un corps protéique : *l'un est un processus spécifique d'intoxication ; l'autre un processus banal de choc albuminoïdique.*

L'herpès qui survient assez souvent à la suite de la vaccination anti-typhoïdique est en général un simple herpès labial, mais il revêt dans certains cas une intensité et une étendue tout à fait exceptionnelle. On aurait pu penser, si cet herpès n'avait été observé qu'à la suite de vaccinations triples anti-typhoparatyphiques, qu'il relevait de l'intoxication produite par les poisons (toxines) paratyphiques contenus dans le vaccin, car l'herpès n'est pas rare au cours des fièvres paratyphoïdes ; or, on le voit apparaître également chez des sujets soumis seulement à la vaccination simple par le bacille d'Eberth et son apparition a dans ce cas quelque chose de paradoxal, car on sait que l'herpès ne s'observe pas dans la fièvre typhoïde légitime. L'herpès est donc dans ce cas une manifestation non d'infection, mais de choc albuminoïdique. Les causes qui président à l'éclosion de l'herpès sont certainement d'ordre divers. S'il est des infections qui prêtent à son apparition, comme les infections méningococciques ou pneumococciques, on le voit fréquemment apparaître en dehors de tout état infectieux, sans aucune

cause apparente, comme certains herpès récidivants, dont l'herpès cataménial est le type le plus achevé. L'herpès résulte sans doute alors des modifications importantes survenues dans le métabolisme de l'individu. »

La crise hémoclasique, dont Widal et ses élèves ont aussi précisé la symptomatologie et les échéances, accompagne dans la règle le choc et souvent en est le seul témoin. Le choc est alors cliniquement imperceptible, et le laboratoire seul peut en montrer sa réalité. La crise est caractérisée par les signes suivants :

- Baisse de la tension artérielle, parfois minime ;
- Leucopénie et inversion de la formule leucocytaire ;
- Modification de la coagulabilité sanguine, en plus ou en moins ;
- Modifications de certaines constantes physico-chimiques du sang.

Pour Widal la colloïdoclasie était une « diathèse », et son étude relevait simplement d'une étude physico-chimique des humeurs. Nous croyons qu'il s'agit essentiellement d'un déséquilibre des substances colloïdales du sérum pouvant être présenté par tous les individus, sous certaines conditions.

Nous pouvons voir apparaître des éruptions à la suite des « chocs » provoqués par des injections de vaccins curatifs. Leur pathogénie est rarement simple, et souvent elle provient d'une combinaison plus ou moins intriquée de causes différentes.

γ. ETAT ANERGIQUE DE LA PEAU : Comme on a pu s'en rendre compte en parcourant ces diverses pathogénies des éruptions consécutives à la vaccinothérapie, nous n'avons pas fait mention de l'allergie cutanée. Nous l'avons dit dans le chapitre des définitions. Ce que quelques auteurs entendent par allergie (dans un sens qui ne correspond plus à

la définition de von Pirquet), nous l'appelons « réactions d'intolérance », ne préjugant en rien de leur mécanisme d'action et en évitant ainsi certaines confusions.

On a parfois défini l'anergie comme des états de l'organisme contraire à l'allergie. Or cette conception du mot ne correspond ni à son étymologie, ni aux faits constatés. Dans la véritable anergie, les forces de l'organisme sont totalement épuisées, et l'individu ne réagirait contre aucune attaque extérieure ou intérieure (soit pathologiques, thérapeutiques ou expérimentales) qu'on lui ferait subir.

La peau anergique se trouverait donc dépourvue, d'une façon momentanée ou durable, de ses moyens de défense et ne pourrait combattre efficacement contre toute atteinte de son intégrité biologique. Une infection peut alors évoluer avec des allures et avec une gravité, que seulement l'existence de ce terrain « indolent » expliquerait.

Il nous paraît assez difficile à l'heure actuelle de pouvoir placer des bornes pour limiter exactement ce qu'on entend par anergie et par hypophylaxie (Monnerot-Dumaine). On a défini plus haut ce qu'on entendait par anergie. Par hypophylaxie, on entend : « une altération de l'organisme, donnant une diminution de résistance du terrain avec perte de l'immunité vis-à-vis des germes jusque-là bien tolérés ». Bien que les définitions ne soient pas exactement les mêmes, il est un fait certain néanmoins : le terrain en état d'anergie ou en état d'hypophylaxie présente une infériorité de défense en face des atteintes pathogènes. L'anergie et l'hypophylaxie seraient deux mots presque synonymes, et ne seraient que deux caractères d'un terrain apte à favoriser la « sortie de germes » ou le biotropisme. Nous croyons que leur étude reviendrait à considérer seulement un aspect de ce dernier.

Gastinel et Reilly ont fait de très intéressantes constatations au cours de leurs expériences sur l'herpès humain

expérimental. Ils ont bien vu que la réceptivité était augmentée par certaines conditions pathologiques, surtout à la phase critique des maladies. Ils ont pu observer à ce moment la réviviscence spontanée d'un virus inoculé dix jours auparavant et qui n'avait jusque-là donné qu'une éruption avortée.

Ils acceptent, en outre, que l'herpès peut être spontanément provoqué par un choc vaccinal ou par des inoculations de protéines bactériennes (herpès après vaccination typhique, Vidal et Darier ; herpès par injections de streptocoques tués, Friedrich ; par des vaccins microbiens, Noegeli).

D'autre part, le vaccin de Nicolle a pu, aussi, provoquer de réveils d'infections diverses. Nous donnons quelques exemples, tirés des observations publiées. Les poussées d'herpès sont fréquentes au cours des réactions thermiques souvent violentes provoquées par l'injection intraveineuse du vaccin anti-strepto-bacillaire. Léon Tixier et R. Bize ont publié des cas d'herpès, de crises paludiques, d'éruptions de syphilis secondaire, à l'occasion de ce traitement. Par l'expérimentation on a pu démontrer le rôle des perturbations humorales chez les porteurs de virus, dans la production de certaines réactions cutanées. Pour expliquer ces faits, quelques auteurs invoquent une anergie, d'autres, des troubles de l'équilibre plasmatique ou cellulaire. Pour nous il s'agirait des cas de « maladies de sortie », ou comme Milian de biotropisme.

b) RÉACTIONS BIOTROPIQUES

« Le biotropisme est le réveil d'un microbisme latent dans un organisme vivant, sous des influences variées (agents physiques, agents chimiques ou agents microbiens) » (Milian).

L'expérience nous a montré que l'absorption d'un médi-

cament quelconque, et en particulier les vaccins, peut exalter le microbe même qu'on voulait détruire (véritable phénomène de Herxheimer : avivement de lésions syphilitiques sous l'influence des médications antisypilitiques) ; ou bien, éveiller des microbes latents dans l'organisme. Dans le premier cas d'une exaltation du microbe même visé par notre thérapeutique, il s'agit d'un biotropisme direct. Dans le second cas, il s'agit d'un biotropisme indirect.

Il est actuellement difficile de définir parfaitement le biotropisme et surtout d'en fixer les limites ou d'en préciser son mécanisme. Néanmoins, on peut tirer quelques conclusions en s'appuyant sur des faits bien établis.

Il nous paraît prouvé que de nombreux agents chimiques, physiques et biologiques peuvent faire éclore des accidents d'allure infectieuse. Les conditions nécessaires à l'apparition de ces phénomènes restent encore obscures. Quelques-uns croient que l'affaiblissement du terrain à la suite de la médication, ou un état anergique, pourraient les expliquer. Pour Gastinel et Reilly ce seraient les troubles de l'équilibre plasmatique ou cellulaire qui pourraient être le facteur susceptible d'activer un virus jusque-là latent. On fait rentrer aujourd'hui parmi les phénomènes biotropiques les infections qui se développent dans un terrain qui présente une résistance diminuée. Aussi nous croyons que la conception qui voudrait faire relever du biotropisme les accidents anaphylactiques ou colloïdoclasiques n'est pas encore prouvée. Donc, pour ne pas compliquer ces questions, nous avons placé séparément leur étude, en limitant par des définitions simples leur étendue.

Une forme très importante du biotropisme est la réactivation de certaines affections chroniques, comme la syphilis, la tuberculose, le paludisme, etc., soit sous l'influence d'une thérapeutique spécifique (donnant lieu à un biotro-

pisme direct), soit par des médications non spécifiques : vaccins, sérums, agents physiques. En particulier, et notre observation d'érythème noueux à la suite du propidon serait un exemple, il existe un biotropisme vaccinal, et les vaccins microbiens ou toxiques dont il est fait aujourd'hui un usage considérable provoquent assez souvent des réactions biotropiques.

Ch. Nicolle avait décrit des faits semblables avec le nom de « germes de sortie » qui sont des « germes d'infections endogènes qui se développent à la faveur d'une maladie virulente, ou d'une intoxication de nature variée ». D'après la propre définition de Ch. Nicolle la similitude de ces « germes » avec ceux du biotropisme est frappante. Nous croyons rendre justice à Ch. Nicolle et à Milian en employant les termes de « germes de sortie » et de « biotropisme » comme synonymes désignant un même fait.

Nicolle et Adilbey avaient signalé comme leur premier exemple de « germe de sortie » le piroplasma bigéminum qui, étant latent chez tous les bovidés de Turquie, sous l'influence de l'inoculation chez ces animaux du virus pestique, abandonnait les organes où il s'était réfugié et envahissait l'organisme, en général sans dommage, mais parfois en produisant tous les symptômes caractéristiques de la fièvre de Texas.

S'il est vrai que quelques auteurs ont voulu voir partout des réactions biotropiques sans que la preuve fût faite ni sa probabilité soupçonnée, il est certain que certains faits sont d'une réalité évidente et d'une fréquence assez grande.

Ces dernières années surtout, on a voulu élargir le sens du mot biotropisme et faire rentrer l'anaphylaxie elle-même parmi ces phénomènes. Tout ceci est encore à l'étude, et nous ne pouvons à l'heure actuelle conclure par l'affirmative.

c) RÉACTIONS A PATHOGÉNIE COMPLEXE

Il nous paraît, à l'heure actuelle, que toutes les éruptions vaccinothérapiques qui ne semblent pas pouvoir trouver une place dans les cadres pathogéniques plus haut étudiés pourraient être classées dans ce groupe. Toutes les pathogénies, ergiques ou biotropiques, peuvent se combiner. On voit donc la complexité du problème que pose chaque cas étudié, et la nécessité de faire la part de ce qui revient à chacune de ces pathogénies.

Après cette longue énumération nous ne voudrions pas que notre travail s'inscrive contre la méthode de la vaccinothérapie. Certes, on peut voir des éruptions à la suite des traitements par les divers vaccins médicamenteux qui existent actuellement dans le commerce. Mais sans nier l'existence de ces éruptions, il ne faut pas non plus en exagérer la fréquence ni la gravité.

Nous avons voulu simplement faire mieux connaître ces accidents pour mieux pouvoir les éviter dans la mesure du possible, ou les traiter le cas échéant.

2° Erythème noueux, géant, fébrile. après injection de Propidon. Etude pathogénique.

En pratique, tout accident éruptif consécutif à la vaccinothérapie est d'un mécanisme pathogénique très délicat, qui rend son interprétation difficile. Néanmoins, par des moyens cliniques, de laboratoire ou expérimentaux, on peut arriver à mettre en évidence le phénomène qui a la première place dans la pathogénie de l'éruption.

Notre observation était un cas digne d'attirer notre attention, et c'est en vue d'étudier les problèmes étio-pa-

thogéniques qu'elle posait que nous avons entrepris cette étude.

Nous voulons rappeler quelques caractéristiques de son tableau clinique : D'abord, l'importance des phénomènes généraux, avec une fièvre qui évoluait par poussées et une atteinte assez marquée de l'état général.

Ensuite, la dimension énorme des éléments éruptifs et la chaleur vive des téguments qui nous avaient fait hésiter à un certain moment sur l'exactitude du diagnostic d'érythème noueux. Nous ne pensions pas à l'érysipèle, mais à ces curieuses éruptions érysipélateoïdes à staphylocoques que nous a fait connaître Troisier. L'évolution en deux poussées, la teinte contusiforme et la desquamation fine nous ont permis ensuite de soutenir le diagnostic d'érythème noueux. Les éléments étaient très volumineux, voilà tout !

L'étiologie est conditionnée par des injections de propidon, qui est, comme on sait, un vaccin de streptocoques, de staphylocoques et de bacilles pyocyaniques. Nous allons, maintenant, étudier son mécanisme d'action en suivant le même ordre que nous avons adopté pour l'étude en général.

*
* *

Il y a lieu de considérer plusieurs possibilités :

1° *Une intoxication* par un produit ou par une toxine non suffisamment neutralisés. Toxines diffusées des corps microbiens, ou de véritables substances toxiques contenues dans le vaccin. Pour quelques auteurs, l'existence dans le vaccin de Delbet de la trypsine pyocyanique peut donner lieu à des accidents.

Mais dans notre cas il n'existait aucune correspondance entre les doses injectées et l'importance des éruptions.

Nous avons injecté plusieurs malades avec le même vaccin avec les réactions habituelles du propidon. En plus

les nouures se rencontrent rarement au cours des toxidermies, beaucoup moins souvent que l'érythème, la pigmentation, la bulle ou la vésicule. Toutes ces raisons nous font rejeter la possibilité d'une intoxication.

2° Une infection apportée par un vaccin insuffisamment stérilisé. Ici, aussi, le fait qu'une seule malade entre plusieurs ait présenté l'érythème noueux plaide contre cette supposition. En outre, l'état général qu'elle a présenté, quoique sérieux, était loin de présenter la gravité d'une septicémie à triple infection. Rappelons enfin que l'hémoculture avait été négative.

3° Il nous paraît donc plus vraisemblable de faire jouer un rôle important au « terrain » dans la genèse de ces éruptions. D'abord :

L'érythème noueux était dû à des modifications de l'équilibre humoral de l'individu ? En d'autres termes s'agit-il d'une réaction ergique, comme nous les appelons ? On a voulu faire rentrer l'érythème noueux parmi les réactions d'intolérance : innée ou idiosyncrasique, ou bien acquise ou anaphylactique, chez une malade atteinte d'une infection antérieure par un des microbes que le vaccin contenait tués.

Nous avons vu que la première injection a été bien supportée et qu'il en a fallu une seconde pour provoquer la réaction « érythème noueux ». En plus, la suppression de l'agent causal n'a pas été suffisante pour arrêter l'évolution de la maladie. Les modalités cliniques de l'éruption que la malade a présentée, et son mode d'apparition pour ainsi dire progressif, ne nous permettent pas de croire à une idiosyncrasie, à une anaphylaxie, à un choc vaccinal ou à une diathèse colloïdo-clasique expliquant cette éruption.

Nous ne croyons pas que la pathogénie humorale soit le seul facteur à faire intervenir. L'introduction du vaccin dans l'organisme a réveillé les germes qu'il hébergeait en

leur conférant un pouvoir pathogène, et pour nous les microbes seraient la véritable cause de l'érythème noueux que notre malade a présenté. Mais, quel microbe serait en cause ? Cela revient à poser le problème de la possible pathogénie microbienne de l'érythème noueux, sur laquelle on n'est pas encore tout à fait d'accord, mais dont on voit se dessiner certaines tendances très nettes. L'érythème noueux qu'a présenté notre malade serait primitif et il deviendrait le symptôme majeur d'une maladie déterminée. Il s'agirait donc d'un biotropisme, comme dirait Milian, ou d'une réaction par « microbes de sortie », comme l'appellerait Ch. Nicolle.

On avait cru voir dans l'érythème noueux une maladie autonome, une fièvre éruptive à microbe inconnu à la suite des travaux de Trousseau, G. Sée, Comby, et d'autres. Mais les preuves sont encore insuffisantes pour accepter cette conception et faire de l'érythème noueux une entité morbide à germe spécifique, non encore isolé.

A l'heure actuelle, on se range plus volontiers avec ceux qui voient dans l'érythème noueux une réaction cutanée d'origine infectieuse. On a imputé à un grand nombre d'infections aiguës (blennorragie, diphtérie, fièvre typhoïde, septicémies à streptocoques ou à méningocoques, et surtout rhumatisme articulaire) et à plusieurs infections chroniques (maladie de Nicolas et Favre, trichophyties, lèpre, helminthiase, etc.) la production de l'érythème noueux. Il est évident que leur rôle est bien moins important que ceux que joueraient, d'après les travaux modernes, la syphilis et surtout la tuberculose.

Nous pensons que dans le cas de la syphilis, le rôle joué par le tréponème dans la production de l'érythème noueux n'est nullement prouvé. Dans les quelques observations publiées à ce sujet, il ne s'agirait que d'une simple coïncidence de deux affections.

D'une tout autre importance est le rôle qu'on fait jouer

à la tuberculose, et les derniers travaux, surtout des pédiatres, sont unanimes pour faire de l'érythème noueux une maladie tuberculeuse. Les faits cliniques, bactériologiques, humoraux et expérimentaux, sont assez concluants pour nous faire partisan de cette théorie.

D'après les derniers travaux des pédiatres français et étrangers (R. Debré, Laisné, Comby, R. Cibils Aguirre en Argentine, Walhgren en Suède, etc.), il paraît que l'érythème noueux est une manifestation du complexe de primo-infection tuberculeuse (voir travaux de Bernard et Paraf, et tout dernièrement ceux du Professeur Debré et de ses collaborateurs).

Dans notre observation, nous ne croyons pas à une primo-infection tuberculeuse, mais si l'on tient compte de la clinique, cette éruption avait été le réveil d'une tuberculose latente. Il s'agirait donc d'un exemple de biotropisme indirect, d'une vaccinotropide comme nous appelons ces éruptions consécutives à une vaccinothérapie, avec une pathogénie biotrope. Il est probable aussi que l'organisme de la malade était intolérant au vaccin, mais ce seul fait n'expliquerait pas les caractéristiques si curieuses de l'éruption qui s'était réveillée par l'administration du propidon.

Nous n'avons pas pu faire la preuve de l'étiologie tuberculeuse de l'érythème noueux que cette femme a présenté. Nous n'avons pas fait de biopsie au niveau de ses éruptions, pour étudier dans des coupes l'histologie et la possible existence du bacille de Koch. La malade n'avait aucun antécédent tuberculeux, et nous n'avons pas trouvé, par des examens répétés, des bacilles dans ses urines. Nous avons interrogé sa réactivité au moyen de la cuti-réaction à la tuberculine le 14 mai (quand l'éruption venait de finir), avec une réponse négative, et le 28 mai (peu après la fin de l'évolution de la maladie), avec un résultat positif !... Peut-être, quand la cuti était négative, l'organisme,

étant en état d'anergie et favorisant l'évolution de l'érythème noueux, ne pouvait-il pas répondre à la cuti ?

Mais, l'évolution de la maladie qui a continué avec des accès fébriles pendant un mois après la fin de l'éruption, et l'état général assez atteint, nous permettent de croire à un possible réveil d'une infection par les bacilles de Koch ou de ses ultra-virus (Arloing et Dufourt), jusque-là latents.

Nous croyons pouvoir dire qu'il existerait trois catégories d'érythème noueux :

1° Un érythème noueux dans lequel son étiologie serait discutable. Cette éruption pourrait être provoquée par des causes les plus diverses.

2° Chez l'enfant et le tout jeune sujet, il s'agirait d'une affection tuberculeuse, qui ferait partie du complexe de primo-infection. De nombreux travaux des pédiatres sont venus confirmer cette manière de voir (Travaux de R. Debré et ses collaborateurs, de Lesné et ses élèves, de Cibils Aguirre en Argentine, de Wallgren et Ernberg en Suède, etc.).

3° Et enfin un érythème noueux aussi tuberculeux, mais qui ne ferait pas partie de la primo-infection tuberculeuse, et qui serait un réveil d'une tuberculose latente dans un organisme. Notre cas serait classé d'après nous parmi ces érythèmes noueux, qu'on verrait avec une fréquence plus grande chez les adultes. Plusieurs agents extérieurs peuvent exalter le bacille ou son ultra-virus pour donner l'érythème noueux, et parmi ceux-ci les injections de vaccins, comme on l'observe dans notre cas.

CONCLUSIONS

1° Nous proposons la classification suivante étio-pathogénique, des éruptions consécutives à la vaccinothérapie :

A. — PAR UNE CAUSE EXTERNE, propre au vaccin ; faute technique, soit dans sa préparation, soit dans son dosage :

a) Eruption infectieuse consécutive à une atténuation insuffisante du vaccin ;

b) ou bien éruption d'ordre toxique provenant de certaines substances contenues dans le vaccin ou des doses excessives de celui-ci.

B. — PAR UNE CAUSE INTERNE : *a) Tenant au sujet lui-même.* Les déséquilibres purement humoraux qu'il peut présenter donnent les phénomènes allergiques (« vaccinergides ») : réactions cutanées dues exclusivement à une modification (tissulaire ou humorale) du terrain, provoquée par le vaccin. Aucun germe pathogène n'entre en jeu pour les produire. Ici on étudierait surtout les phénomènes appelés couramment « d'intolérance ».

b) Tenant à l'éveil d'un microbe latent, phénomènes biotropiques (« vaccinotropides »), à la suite d'une vaccinothérapie. Nous avons cru utile, pour la clarté des conceptions, de ne pas faire entrer, comme font certains auteurs, le biotropisme ou la théorie des « germes de sortie » dans les réactions d'intolérance. Nous croyons que la définition du biotropisme et celle des « germes de sortie », très nette, nous permet cette attitude.

2° Nous croyons avoir souligné la rareté extrême des accidents éruptifs à la suite de la vaccinothérapie, méthode très répandue. Mais si leur fréquence est petite, leur intérêt théorique est important pour l'étude pathogénique de certaines maladies de la peau, et même pour des problèmes de biologie générale.

3° Notre cas d'érythème noueux consécutif à des injections de propidon est un exemple d'une éruption biotrope (« vaccinotropide »). Est-il un biotropisme direct, donnant un érysipèle atypique à streptocoques, ou une érysipélateoïde à staphylocoque ? (Troisier). Nous ne le croyons pas.

Nous ne croyons pas qu'il s'agisse, dans notre cas, d'un symptôme faisant partie du complexe de primo-infection tuberculeuse, comme ce serait le cas, le plus souvent, sinon toujours, d'après la plupart des pédiatres, chez l'enfant et le jeune sujet.

Il s'agit très vraisemblablement d'un biotropisme indirect par réveil du bacille de Koch ou de ses ultra-virus, chez une malade qui les avait bien supportés jusqu'au moment de la vaccinothérapie.

Vu : le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu : Le Président de la thèse,
M. GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Les articles sont classés par ordre alphabétique d'auteur. Les astérisques qui précèdent chaque travail signifient :

- * = sur l'étude étio-pathogénique générale des éruptions cutanées ;
- ** = dermatoses consécutives aux vaccins ;
- *** = travaux sur l'étio-pathogénie de l'érythème noueux.

* * *

- * ABRAMOWITZ (E. W.) et NOUN (M. H.). — Fixed drug eruptions. *Archiv. Derm. a. Syphil.*, 35, n° 5, 1937, p. 875.
- ** ANDRIEU (G.). — Un cas d'érythrodermie consécutive à une vaccination associée (antitypho-paratyphoïdique-antidiphthérique). *Bull. mens. soc. de médecine milit. fr.*, 30, 1936, p. 31.
- ** *Annales de Médecine*, numéro spécial consacré aux vaccinations nouvelles, t. 42, n° 3, oct. 1937.
- ** BALAGUER Y MAYO (A.) Dermatoses vaccinales.
- * BESREDKA. — Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation, 1930.
- * BLOCH (B.). — The rôle of idiosyncrasy and allergie in dermatologie. *Archiv. of dermat. and syphil.*, 19, 175, fév. 1929.
- ** BLUM (P.) et BRALEZ (J.). — Déclenchement de parakératose par injection massive de vaccin (propidon). *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.*, 36, 1929, n° 9, p. 1218.
- ** BLUM et CLARY. — Les lichens plans médicamenteux. *Monde médical*, 1935, p. 1660.
- ** BRANDT. — Un cas dit d'exanthème post-vaccinale. *Wien. klin. Wochenschr.*, 50, n° 11, 1937, p. 369.
- ** BROKMAN (H.) et PRZESMYCKI (F.). — Reaction of human skin toward diphteria bacilli. *Med. doswiadczi spol.*, 16, 382-388, 1933.
- * BRUNETTI (F.) et SERRA (G.). — Contribution à l'étude des phénomènes allergiques cutanés dans l'ulcère vénérien (chancre mou). *Il Dermo Sifil.*, an. 9, n° 9, sept. 1934, p. 513.

- ** — Contribution à l'étude des phénomènes allergiques cutanés dans l'ulcère vénérien. Note 11 : sur le comportement de la réactivité cutanée à la suite d'injections répétées intradermiques de vaccin strepto-bacillaire. *Il Dermo Sifil.*, an. 9, n° 10, oct. 1934, p. 554.
- ** CHESNEY (G.). — Acute scarlatiform dermatitis following injection of toxoid-antitoxin. *British med. journ.*, n° 3784, 1933, p. 98.
- ** CHEVALLIER (P.). — Psoriasis apparu après une vaccination antidiphthérique. *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syphil.*, 37, n° 7, 1930, p. 1148.
- *** CIBILS AGUIRRE (Raoul). — Erythème noueux et tuberculose. Rapport au IV^e Congrès International de Pédiatrie. Rome, 1937.
- ** COICOU (F.). — Le vaccin et les poussées inflammatoires aiguës des cavités de la face et de certaines régions du crâne. *Les Annales de médecine haïtienne*, juillet-août 1935.
- * DANIEL. — Immuno-chirurgie. La sérothérapie et la vaccinothérapie en chirurgie, 1931.
- * D'ANTONA (D.) et VALENSIN (M.). — Reattività é cutanea alla tossina diphterica é tasso fi antitossina nel sangue. *Pediatria*, 43, 40-47, janvier 1937.
- * DARIER (J.). — Herpès. *Précis de Dermatologie*, p. 187.
- ** DAVIDSON (L.) et HUNT (L. W.). — Serum disease and therapeutic effect of diphteria antitoxine. *Amer. journ. dis. child.*, 52, 1936, p. 1325.
- ** DEBRÉ. — Vaccination antidiphthérique. Société de Pédiatrie, 18 novembre 1930.
- *** — Erythème noueux. Réunion dermatologique de Strasbourg, mai 1938.
- * DESAUX et PRÉTET. — A côté des parakératoses, dermatoses de sensibilisation, n'existe-t-il pas des psoriasis maladies à ultravirus ? *La Presse Médicale*, 18 décembre 1935, p. 2050.
- ** FELDMANN (W.). — La réactivité de la peau contre les agents bactériens. *Zentralbl. f. Haut-u. Geschlechts. kr.*, 55, n° 6, 1937, p. 350.
- ** FERRABOU (L.), CURVEILLE (J.) et MOZZICONACCI (P.). — Psoriasis vaccinal, Soc. de méd. milit. Séance du 13 mai 1937.
- ** FERRABOU (L.), FRIESS (E.) et ROLLAND (A.). — A propos d'un cas d'urticaire par vaccin antichancrelleux (et disc.). *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syphil.*, n° 5, mai 1937, p. 821.

- ** FERRABOUC (L.), PARAIRE et PELLERAT. — Urticaire consécutive à une vaccination triple (vaccin antitypho-paratyphique, antidiphthérique et antitétanique). *Soc. de méd. milit.*, 12 juillet 1937, p. 468.
- * FERRAND et RABEAU. — Essai sur les réactions secondes de la peau. Rapport au IX^e Congrès Intern. Dermat. Budapest, septembre 1935.
- ** FRIEDRICH. — Herpès par injection de streptocoques tués.
- * GASTINEL (P.). — Recherches cliniques et biologiques sur les réactions cutanées de l'allergie vaccinale. *Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syphil.*, janvier 1935, p. 139.
- * GASTINEL (P.). — Recherches cliniques et biologiques sur les réactions cutanées de l'allergie vaccinale. *Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syphil.*, janvier 1935, p. 142-144.
- * GASTINEL et REILLY. — L'herpès expérimental humain. 1^{er} Congrès International de Microbiologie, t. II, p. 384.
- * GASTINEL, REILLY et MORTIER. — *C. R. soc. biol.*, t. CVIII, p. 474, 1931 ; *C. R. soc. biol.*, t. CXI, p. 509, 1932.
- ** GATÉ (J.), CUIILLERET et CHANIAL. — A propos de 12 cas traités par l'anatoxine staphylococcique. *Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syphil.*, 1936, p. 946 (réunion de Lyon).
- * GERNEZ et MARCHANDISE (C.). — Action of certain non specific factors on intensity of skin reactions. *Comp. Rend. Soc. de Biol.*, 118, 996-998, 1935.
- * GOLDENBERG (H.) et ROSEN (I.). — Skin manifestations seen in a general Hospital. *Arch. of Derm. and Syphil.*, 14, 694, décembre 1926.
- * GOUGEROT (H.). — Dermatoses auto-anaphylactiques. Contribution à l'étude des auto-anaphylaxies. *Journée méd. fr.*, 19, 160, mai 1930.
- * GOUGEROT et BLUM (P.). — Crises nitritoïdes consécutives à des injections de vaccins antistreptococciques (anaphylaxie aux vaccins). *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.*, 39, n° 8, 1932, p. 1342.
- ** GOUGEROT, BARTHÉLEMY (R.) et WEILL (Jean). — Réaction locale violente déclenchée par des petites doses de vaccins antistaphylococciques (phénomène d'Arthus ?) guérissant par des hautes doses de vaccin. *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.* Séance du 12 février 1931, p. 208.

- * GOUGEROT et VIAL. — Phénomènes de Sanarelli-Schwartzmann-Bordet pyococcique et érythème morbilliforme. *Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syphil.*, janvier 1937.
- ** GRENET (H.). — La vaccination antidiphtérique. Conférences cliniques de Médecine Infantile.
- *** GRUPPER (G.). — Les érythèmes noueux et les érythèmes polymorphes. Thèse Paris, 1937.
- * HAUDUROY (P.). — Aspect bactériologique des vaccinations en thérapeutique chirurgicale. *Le Monde Médical*, 1^{er}-15 fév. 1937.
- * HENRI. — Les sensibilisations tissulaires : revêtement cutané. Soc. de Méd. milit., Séance du 11 oct. 1934.
- ** ITOH (Y.) et KAWAI (K.). — Neuf cas de « tuberculine-exanthème observés chez des ophtalmiques. *Chuo-Ganko-Iho*, 26, n° 4, 1934 (en japonais).
- ** JAUSION (H.). — La vaccination curative en Dermatologie. *Le Monde Médical*, 1^{er}-15 fév. 1937.
- * JAUSION (H.), BOUCHEREAU (P.) et THÉVENOT (S.). — Des staphylocoques aux mycoses cutanées. Comment vacciner ? *L'esprit médical*, février 1938.
- * JAUSION et DE LIMA. — Le rôle du sol hématiche dans les infections et les intoxications contingentes; du biotropisme à l'intolérance. *Science Médicale Pratique*, 1^{er} juin 1933.
- * JAUSION, MEERSSEMAN et PECKER. — Infections biotropiques. *Presse Médicale*, 1937.
- ** JEDLOWSKI (P.). — Observations casuistiques sur l'apparition de vaselinomes chez des soldats soumis à la vaccination antityphique. *Archivio di antropol. crimin.*, 50, 1930, p. 1527.
- * JENSEN (C.). — Réactions particulières observées chez des sujets immunisés par l'anatoxine purifiée et concentrée. *C. R. Soc. de Biol.*, 110, 1124-1126, 29 juillet 1932.
- * JOLTRAIN. — Traité de l'urticaire.
- * KITCHEVATZ. — Contribution à l'étude des lésions cutanées survenues à distance au cours des infections pyodermiques, staphylotoxides et streptotoxides cutanées. *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.*, 1930, p. 139.
- *** LAFOSSE — Erythema nodosum in tuberculous patient after injection of tuberculin. *Rev. de la Tuberc.*, I, 461-462, Avril 1935.

- * LAVERGNE. — Allergie et anergie en clinique. Doin, 1931.
- ** LEDO (E.). — Dermatite polymorphe aiguë après une première injection de vaccin antityphique. *Actas dermo-sifiligr.*, 21, 1928-1929, p. 232.
- * LOEPER. — *La Presse Médicale*, 19 octobre 1916.
- *** LOWIS et LEVADITI. — Accentuation de la sensibilité à la tuberculine coïncidant avec une poussée d'érythème noueux de l'enfance. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 20, 1937, p. 821.
- * LUMIÈRE. — Anaphylaxie, 1932.
- ** MARIE et WORINGER. — Eruption généralisée consécutive à une vaccination. *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.*, 1929, p. 481.
- ** MARINESCO (G.), DRAGANESCO (S.) et CHISER (St.) — *Bull. et Mem. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1931, p. 1735.
- * MARTIN-DU-PAN (C.). — La vaccinothérapie dans l'ostéo-myélite (Delbet). *Revue méd. Suisse romande*, 53, 25 oct. 1933, p. 764.
- * MAUTE. — Quelques réflexions sur la vaccinothérapie dans la pratique courante. *Journ. de Méd. de Paris*, 11 mai 1922.
- * MEDINA et BIGNÉ. — Exanthème sérique tardif du type purpurique. *Actas dermo-syphil.*, 26, 1933-1934, p. 476.
- ** — Dermatose post-vaccinale de localisation rare. *Actas dermo-syphil.*, 22, 1929-1930, p. 184.
- * MÉRY et HALLÉ. — Les chocs vaccinaux. *Soc. méd. hôp.*, 10 nov. 1916.
- * MILIAN. — Le biotropisme en Dermatologie. Conférence de Saint-Louis du 15 mai 1930 in *Archiv. Derm. Syphil.*, t. III, fasc. I.
- * MILIAN (G.). — A propos du biotropisme *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 14 avril 1930, p. 58.
- * — Notes sur le biotropisme. *Nouvelle Pratique Derm.*, t. 1, p. 444.
- * — Le biotropisme. IX^e Congrès International de Derm. Budapest.
- * — Le biotropisme. Baillière, 1929.
- *** — Erythème polymorphe et rhumatisme au cours d'un bubon chancrelleux par action biotropique du Dmelcos. *Revue fr. de Dermat. et vénéréol.*, 6, 1930, p. 6.
- ** — Les éruptions médicamenteuses in *Nouv. Prat. Derm.*, 4, 1936, p. 867.

- * — *Rev. fr. de Derm. et de vénér.*, 1933, n° 4, p. 217.
- * MONNEROT-DUMAINE (d'Ismailia). — Le biotropisme. *Gaz. des Hôp. de Paris*, 109 ; 64 ; 8 août 1936.
- * — Quelques observations de phénomènes biotropiques peu connus. *La Prat. Méd. du Caire*, février 1936.
- * MOREL, CHARRIN et BRISSAUD. — Appendicite et réactions vaccinales. Soc. de méd. milit. Séance du 13 mai 1937.
- * MORTIER. — Contribution à l'étude de l'allergie vaccinale. Thèse Paris, 1932. Le François, éditeur.
- * NAEGELI. — Ulcus mit Fettgewebsnekrose als Folge von vor 25 Jahren statt gegebenen tuberculininjektionen. *Zentr. f. Haut-u. Geschlechtskr.*, 44, nos 9-10, 1933, p. 523.
- ** — Herpès par des vaccins microbiens.
- * NICOLAS, FABRE et LEBEUF. — Les réactions cutanées. Réunion de dermat. de Strasbourg. Séance du 8 mars 1931, p. 558.
- * NICOLAU. — Annales de Derm. et Syphil., 7^e série, vol. 8, n° 6, juin 1937.
- * NICOLLE et BOQUET. — Eléments de microbiologie générale et d'immunologie, 1926, in-12.
- ** NIEURVENHUYSE (J.). — Exanthema postvaccinale. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1929 (II), p. 5999 (holland.).
- ** PAISSEAU. — Cas de purpura hémorragique consécutive à la vaccination antidiphthérique.
- ** PAJTAA (J.). — Recurring herpes after inoculation with Pandorf's vaccine. *Bratisl. lekar. listy.*, 15 sept. 1935, p. 1048.
- * PASTEUR VALLERY-RADOT et HEIMANN (Mlle). — Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées. Masson, 1930.
- * PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC, HUGO. — L'anaphylaxie expérimentale et humaine.
- *** PAUTRIER. — Intradermo-reaction with histologic structure of Bazin's erythema induratum. *Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil.*, 42, 547-552, avril 1935.
- * PELUFFO (E.) et EMERIC (E.-E.). — Orquitis séricas. *Archiv. de Pediat. del Uruguay*, 7, 1936, p. 196.
- ** PÉRIN (L.) et HUWART (P.). — Kératite syphilitique déclenchée par le vaccin T. A. B. *Revue fr. de Derm. et Vénérolog.*, mars 1937, p. 150-152.

- * PIERON. — Les sensibilités cutanées, 1928-1932.
- ** PILCHER. — Local skin reactions in measles and scarlet fever in relation to intracutaneous tuberculin-reaction. *Am. Rev. Tuberc.*, 31, 568-575, mai 1935.
- * PIRQUET (C.). — Allergie. *München Med. Wochschr.*, 2, 1457, juillet 1906.
- * RAMON (G.) et BOCAGE (A.). — *Presse Médicale*, 1^{er} février 1936.
- * RAMON (G.). — *Presse Médicale*, n° 48, 16 juin 1937.
- * RAMON (G.). — *Echo Médical du Nord*, 31 mai 1936.
- ** RIEHL jr. — Kälter urticaria nach Blenovaccine (d'après Bucura). 2 cas. *Zentr. f. Haut u. Geschl.*, 50, 1935, p. 279.
- * RICHTER. — Biotropisme. *Dent. Med. Wochens.*, n° 34, 24 août 1934, p. 1268.
- * SABOURAUD (R.). — Pyodermites et eczéma, 1928.
- * SARDOU. — L'eczéma allergique. Thèse de Bordeaux, 1934-1935.
- * SEILHAN et QUET. — Soc. méd. et biol. de Montpellier. Séance du 9 avril 1937.
- *** SEILHAN, SERRE et FASSIO. — Trois cas d'érythème noueux après vaccination antityphoïdique. *Archiv. de la Soc. de sciences méd. et biol. de Montpellier et du Lang. Médit.* Travaux de mai, 1937, n° 7, publiée en juillet 1937, p. 360.
- *** SEREFIS (S.). — Polymorphes Exanthem als Komplikation einer akzidentellen Vaccination. *Dermat. Zeitschr.*, 60, 1934, p. 260.
- *** SERGENT (E.). — Réactivation des foyers tuberculeux latents et bacilles de Koch « de sortie ». Académie de Médecine. Séance du 31 mai 1932.
- * SÉZARY. — Dénomination des phénomènes biologiques relevés par les tests cutanés, *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.*, janvier 1935, p. 180.
- * SÉZARY (A.). — Signification générale des réactions aux tests cutanés. *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.*, 1935, n° 1, p. 90.
- *** SÉZARY et BENOIST. — Vaccin antichancrelleux qui peut réveiller un processus de tuberculose torpide. Soc. de Dermatologie.
- ** SÉZARY, LÉVY-COBLENTZ, MAURIC et LÉNÈGRE. — Les lésions histologiques des I. D. R. au vaccin antichancrelleux et à l'antigène de Frei. *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.* ; 1934, n° 7, p. 1502.

- * SÉZARY, LÉVY-COBLENTZ et CHAUVILLON. — *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.*, 1935, n° 5, p. 753.
- ** SÉZARY, LÉVY-COBLENTZ et FACQUET. — Les lésions histologiques des épidermo-réactions à la tuberculine. *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.*, 1934, n° 6, p. 870.
- ** SÉZARY (A.), MAURIC (G.), LÉVY-COBLENTZ et CHAUVILLON (P.). — Les lésions histologiques du test cutané allergique à l'anatoxine diphtérique. *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syphil.*, 43, n° 6, 1936, p. 1268.
- *** SÉZARY (A.) et GALLERAND. — Erythème polymorphe consécutif à la vaccination anti-diphtérique. *Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syphil.*, Séance du 15 janvier 1931.
- ** SÉZARY (A.), DÉROT (M.) et GUÉDÉ (M.). — Erythème polymorphe consécutif à une injection de vaccin antichancrelleux Soc. fr. de Derm. et Syphil. Séance du 12 décembre 1929.
- *** — Recherches expérimentales à propos d'un cas d'érythème polymorphe survenu après injection de vaccin antichancrelleux. *Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syphil.*, 37, n° 1, 1930, p. 80.
- * SÉZARY (A.) et LÉVY (G.). — Essai de vaccinothérapie antilépreuse. *Presse Médicale*, 16 nov. 1935, p. 1818.
- *** SHADIT (H.). — Tuberculid-like eruption following use of tuberculin. *Archiv. of Derm. a. Syphil.*, 23, 1931, p. 1134.
- * SIEGL (J.). — Uber herdreaktionem bei der diphteria allergie. *Archiv. f. kinderh.*, 103, 223-227, 1934.
- * SIMITCH (T. V.) et MARCHEVITCH (S.). — L'immunité locale et la vaccination antistaphylococcique par voie cutanée. *Revue d'immunol.*, 3, n° 5, 1937, p. 463.
- * SIMON (Cl.). — Premières impressions sur le traitement de la furonculose par l'anatoxine staphylococcique. *Bull. méd.*, 1936, p. 219-221.
- *** SIMON (Cl.), DELZANT et VASSAL. — Erythème noueux géant fébrile après injection de propidon (et disc.). *Bull. Soc. de Derm. et de Syphil.*, n° 6, juin 1937, p. 1038.
- * — Soc. de Derm. et Syphil. Séance sur les tests cutanés, 10 janvier 1935, p. 75.
- ** SPILLMANN (L.) et CRÉHANGE (J. L.). — Lésions scléreuses provoquées par les injections sous-cutanées de paratoxine. *Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syphil.*, 1936, p. 1349 (Réunion de Nancy).

- ** STRAVROPOULOS (J.). — Quelques considérations sur un cas d'érythème noueux. *Bull. Soc. de pédiatr. de Paris*, 33, 585-590, nov. 1935.
- * SUBERVIE (J.). — Sur un cas d'éruption post-vaccinatoire. *Maroc Médical*, 15 juillet 1932.
- * TEISSIER, REILLY et RIVALLET. — Le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique. *Annales de médecine*, mars 1929.
- * TERRIEN (E.). — Les risques vaccinaux. *La Presse Médicale*, 1^{er} mai 1935.
- * — Un accident rare de vaccination antityphoïdique. *Presse Médicale*, 1934, (II), p. 1818.
- ** THIBAUT (P.) et RICHON (R.). — La réaction locale après injection d'anatoxine tétanique seule ou enrobée dans la lanoline. *Soc. de Biol.*, 29 fév. 1936.
- * TIXIER et BIZE. — Herpès. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 juillet 1926.
- *** TROISIER (J.) et SANCTIS MONALDI (T. de). — Le bacille de Koch, virus de sortie (bacillémies tuberculeuses au cours d'infections aiguës non tuberculeuses). Académie de Médecine. Séance du 3 mai 1932.
- * TZANCK (A.). — Intoxication et intolérance. *Soc. Méd. des Hôp.*, 21 janvier 1930.
- * — Intolérance et Biotropisme. *Bull. Soc. méd. des Hôp.*, 31 mars 1930, p. 508.
- * — De l'appellation à donner aux tests cutanés. *Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil.*, janvier 1935, p. 184.
- ** TZANCK (A.), CARLIFANTI et KLOTZ. — Réactions observées au cours du traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine, Leur prophylaxie. *Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syphil.*, 1936, p. 96.
- *** TZANCK et CORD. — Les érythèmes polymorphes, maladie infectieuse ou réaction d'intolérance. *Ann. de Derm. et de Syphil.*, 1932, n° 7, p. 1073.
- ** TZANCK (A.), KLOTZ (H. P.) et NEGREANU. — Contr. à l'étude du traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine. Résultats, accidents et posologie. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 52, 1936, p. 355.
- * TZANCK. — De l'intolérance à l'anaphylaxie. *Soc. Méd. des Hôp.*, 14 février 1930.

- * — Immunité, intolérance, biophylaxie, chez Masson, 1932.
Nutle. Prat. derm., t. I.
 - * VALATX (Médecin Capitaine). — Les variations de la formule leucocytaire au cours de la vaccination triple. Soc. de méd. milit., 12 juillet 1937, p. 466.
 - *** — Erythème nouveau et vaccination triple associée. Soc. de méd. chir. et phar. de Toulouse. Séance du 16 février 1937
 - ** VOIGT (W.). — Familiäre Häufung von Infektionskrankheiten, Serumexanthemen und postdiphtherischen Lähmungen. *Klin. Wochenschr.*, 15, 1936, p. 665.
 - ** WEIL (A. J.) et PHILIPPS (S. W.). — The cutaneous reaction of rabbits to pneumococcal vaccines. *Jour. Immunol.*, 33, n° 2, 1937, p. 149.
 - ** WIDAL. — Herpès après vaccination typhique. *Œuvre scientifique*.
 - * WIDAL (F.), ABRAMI et BRISSAUD (E.). — Etude sur certains phénomènes de chocs observés en clinique. *Presse Médicale*, n° 19, 3 avril 1930.
 - * WILLIAMS et NICKERSON. — *Proceed. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 33, 1935, p. 403.
 - ** WITELESKY (E.) et NETER (E.). — Production of hemorrhagic neurotic lesions of the skin by means of bacteria. *Archiv. Pathol.*, 24, n° 2, 1937, p. 271.
 - ** YAMAMOTO (S.). — Ueber 3 Fälle von Tuberculinexanthem. *Jap. jour. Dermat. a. urol.*, 35, n° 2, 1934, p. 28.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	11
 CHAPITRE I. — <i>Définitions préalables.</i>	
Différentes conceptions du mot vaccin.....	15
La vaccination et la vaccinothérapie.....	16
Le « germe » et le « terrain ».....	18
Allergie et intolérance.....	18
La peau devant l'infection.....	19
La peau au cours de la vaccinothérapie.....	20
 CHAPITRE II. — <i>Erythème noueux, géant, fébrile, après injection de Propidon. Etude clinique.</i>	
	21
 CHAPITRE III. — <i>Autres observations (Par ordre alphabétique).</i>	
Blum et Bralez : Parakératose par injection massive de vaccin.....	25
Ferrabouc, Friess et A. Rolland : Urticaire par vaccin antichancrelleux.....	26
Gougerot, Barthélemy et Weill : Réaction locale par petites doses de vaccin.....	28
Ledo (E.) : Syndrome polymorphe, déclenché après une première injection de vaccin antityphique.....	30
Milian (G.) : Erythème polymorphe par action biotropique du Dmelcos.....	31
Périn et Huwart : Kératite syphilitique déclenchée par le vaccin T. A. B.....	33
Sézary, Dérot et Guédé : Erythème polymorphe après injection de vaccin antichancrelleux.....	34
Sézary, Dérot et Guédé : Erythème polymorphe après injection de vaccin antichancrelleux (<i>suite</i>).....	36
 CHAPITRE IV. — <i>Les modalités pathogéniques des éruptions consécutives à la vaccinothérapie :</i>	
1° Revue générale.....	38
A. Causes externes.....	40
a) Infection	
b) Intoxication	

B. Causes internes	41
a) Réactions ergiques.....	42
— par intolérance.....	43
— par « choc ».....	45
— par anergie.....	48
b) Réactions biotropiques.....	50
c) Réactions à pathogénie complexe	53
2° Erythème noueux, géant, fébrile, après injection de Pro- pidon ». Etude pathogénique.....	53
CONCLUSIONS.....	59
BIBLIOGRAPHIE.....	61